

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

No 283

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean MASSONNET

Né le 12 août 1908, à Champniers (Charente)

DE L'ANTAGONISME
BARBITURIQUES-STRYCHNINE
ET DE SON APPLICATION
EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean MASSONNET

Né le 12 août 1908, à Champniers (Charente)

DE L'ANTAGONISME
BARBITURIQUES-STRYCHNINE
ET DE SON APPLICATION
EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

M. LE DOCTEUR FRÉDÉRIC MASSONNET

Chevalier de la Légion d'honneur

ET

A MA MÈRE

*Modeste témoignage de mon affection et
de ma bien vive reconnaissance.*

A MON FRÈRE

Etudiant en médecine

Affectueux compagnon de mes études.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE PARIS

*Respectueux hommage de reconnais-
sance.*

AVANT-PROPOS

La fréquence des intoxications barbituriques a augmenté considérablement, et dans ces dernières années on a pu en préciser d'une façon parfaite les modalités cliniques et les symptômes. Cependant c'est avant tout depuis les travaux de Ide, que la thérapeutique des intoxications barbituriques est entrée dans une phase nouvelle.

Nous voulons dans ce travail, reprendre complètement cette étude à la lumière des nombreuses observations récemment rapportées, et des discussions qu'elles ont soulevées à la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Nous étudierons successivement les diverses phases par lesquelles est passé le traitement de l'intoxication barbiturique ; nous envisagerons ensuite brièvement les propriétés pharmaco-dynamiques de la strychnine et des dérivés barbituriques, puis nous reprendrons l'étude des remarquables travaux des auteurs américains et belges sur l'antagonisme de ces substances, fait véritablement unique en pharmacologie. Enfin nous basant sur les très nombreuses observations publiées et sur celles que nous rapportons personnellement, nous discuterons

alcoolisé supporte des doses de strychnine mortelles pour les autres.

C'est en partant de ces données que les auteurs modernes ont appliqué le traitement strychnique aux intoxications barbituriques. Howard W. Haggard et Léon A. Greenberg ont réalisé expérimentalement les bases essentielles de ce traitement en montrant qu'un chien intoxiqué par des dérivés barbituriques à doses mortelles, survit si on lui fait, d'une manière précoce, des injections de strychnine.

Ide, de Louvain, a eu le mérite de mettre en pratique clinique journalière ce mode de traitement.

On sait avec quelle importance s'est développé depuis 10 ans le nombre des dérivés de l'acide barbiturique ou malonylurée, et que les principaux s'appellent véronal, ou diéthylmalonylurée, gardénal ou luminal ou phényléthylmalonylurée, dial ou diallylmalonylurée, sonéryl ou buthyléthylmalonylurée, proponal ou propylmalonylurée, allonal, somnifène, etc...

D'autre part, la facilité avec laquelle on peut se procurer ces produits sans ordonnance et en quantité quelconque, leur ingestion à haute dose n'entraînant aucune sensation pénible, l'on conçoit que l'association de ces différents facteurs en fasse un des modes de suicide les plus fréquents, surtout chez la femme.

Aussi, l'application du traitement strychnique est-il devenu un problème de pratique journalière ; qu'il nous suffise de rappeler, parmi les très nombreuses observations récentes, celles de : Mme Bertrand-

Fontaine et A. Claass, Harvier et Antonelli, H. Eschbach, Paraf et Jean Bernard, Marcel Brûlé, Etienne Bernard et Leroux-Robert, Louis Ramon et Delay, Charles Flandin et Jean Bernard, Laignel-Lavastine et Stéphane Bidou.

Si, pour tous ces auteurs, le traitement strychnique doit toujours être employé en cas d'intoxication barbiturique, il n'en reste pas moins qu'il existe de véritables règles thérapeutiques dont on ne peut sortir sans ennui. C'est pour cela que Jean Paraf, Jean Delay et Claude Macrez ont insisté sur les accidents du traitement strychnique dans l'intoxication barbiturique.

Mais la grosse difficulté d'application rationnelle du traitement strychnique, c'est l'ignorance dans laquelle on se trouve, en règle générale, sur la dose de toxique qui a été ingérée, et on se trouve par le fait même dans l'impossibilité matérielle d'appliquer la dose exacte de strychnine. Dans ces conditions, c'est par l'étude des réactions cliniques, en suivant le malade d'heure en heure, en se rendant compte des modifications de tonicité musculaire et de réaction pupillaire, que l'on pourra apprécier l'effet approximatif d'un traitement qui reste toujours délicat malgré la grande tolérance de ces malades pour la strychnine.

On a d'ailleurs préconisé d'autres thérapeutiques, et certains auteurs font exclusivement un traitement par la coramine. Louis Ramond et Jean Delay, à propos du traitement des empoisonnements barbitu-

riques, ont insisté sur l'importance qu'il y avait à associer l'injection intra-veineuse de coramine au traitement strychnique de l'intoxication barbiturique ; car, et ce n'est pas là le point le moins intéressant, il semble que la coramine agisse non seulement contre l'intoxication barbiturique mais encore contre l'intoxication strychnique, elle permet donc de frapper vite et fort par la strychnine, un empoisonnement barbiturique dont on ne connaît pas exactement l'importance.

En résumé, on voit qu'après une longue phase d'étude des propriétés pharmacodynamiques des dérivés de la manolynurée, on soit entré dans une phase nouvelle expérimentale, clinique et thérapeutique : nous tâcherons de préciser ces 3 éléments et d'établir, si possible, les règles générales du traitement de l'intoxication barbiturique, en nous basant sur les discussions récentes, et sur les résultats de nos observations cliniques.

PROPRIÉTÉS PHARMACO-DYNAMIQUES DES BARBITURIQUES

Parmi les hypnotiques les plus puissants, les dérivés de la malonylurée, dont le véronal est le type, sont caractérisés par le remplacement de 2 atomes hydrogène du groupe malonyl, par 2 radicaux, saturés ou non, dont le nombre d'atomes de carbone ne doit être ni trop grand ni trop petit. En effet la substitution à un seul atome d'hydrogène d'un radical même à poids moléculaire élevé est insuffisante pour créer l'hypnose.

En dehors des dérivés dans lesquels le substituant est un radical cyclique dont le type le plus parfait est le luminal, les barbituriques peuvent être classés en 2 groupes, suivant que les radicaux *sont non saturés* c'est le dial, ou au contraire *sont saturés*, c'est le véronal. Cependant entre ces diverses variétés, il existe une série illimitée de dérivés barbituriques, on les obtient en substituant 2 radicaux différents de manière à constituer un produit disymétriquement disubstitué.

Nous allons résumer brièvement les propriétés des dérivés barbituriques disubstitués saturés et non saturés.

A. — Dérivés barbituriques disubstitués saturés.

a) Le véronal se présente sous formes de paillettes incolores, inodores, légèrement amères, facilement sublimables. Il est peu soluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'éther et le chloroforme et, aussi, dans les solutions alcalines.

Le sommeil survient une demi-heure après l'absorption et dure plusieurs heures. Il ne laisse pas de malaise au réveil.

La dose mortelle est de :

3 gr., dose minima mortelle.

14 gr., dose maxima mortelle.

b) Le sonéryl est une poudre blanche micro-cristalline, fusible à 123°, légèrement amère, soluble dans 300 parties d'eau. Son étude pharmacologique a été complètement réalisée par Carnot et Tiffeneau qui ont insisté sur l'écart considérable qui existe entre la dose minima mortelle et la dose maxima efficace qui est beaucoup plus grande que pour les autres barbituriques. Le sonéryl est 2 ou 3 fois plus actif que le véronal mais il est aussi 2 ou 3 fois plus toxique.

B. — Dérivés barbituriques disubstitués non saturés.

a) Le dial, découvert en 1912, a un pouvoir hypnotique 3 fois $1/2$ supérieur à celui du véronal et 2 fois supérieur à celui du proponal, son étude a per-

mis de conclure au rôle renforteur de la liaison non saturée éthylénique.

b) Le numal se présente sous l'aspect d'aiguilles blanches, fusibles à 137°, son étude pharmacodynamique a été poursuivie par Viki et Redermet. C'est l'allyl-isopropyl-malonylurée dont l'étude a été reprise pour l'anesthésie chirurgicale générale par le Dr Pierre Fredet qui a montré que la dose optima était de 1/10 de cmc. par kgr.

Il existe toute une série de dérivés dont il serait, ici, fastidieux de faire le catalogue. Mais dans le tableau ci-dessous nous mettons en évidence l'influence des divers radicaux sur le pouvoir hypnotique, et il faut insister sur l'importance et l'activité du groupe éthyle qui va en s'accroissant jusqu'au dérivé allylé.

TABLEAU DU POUVOIR DES PRINCIPAUX HYPNOTIQUES

<i>Malonylurée</i>	Non hypnotique
<i>Monoéthylmalonylurée</i>	T. faibl. hypnotique
<i>Phényléthylmalonylurée (gardénal)</i> ..	Fort. hypnotique
<i>Diéthylmalonylurée (véronal)</i>	T. fort. hypnotique
<i>Ethylméthylmalonylurée</i>	1/2 fois véronal
<i>Dipropylmalonylurée</i>	Comme véronal
<i>Ethylpropylmalonylurée</i>	2 fois véronal.
<i>Ethylbutylmalonylurée (sonéryl)</i> ..	3 fois véronal
<i>Ethylisoamylmalonylurée</i>	3 fois véronal
<i>Diallylmalonylurée (Dial)</i>	4 fois véronal
<i>Allylisopropylmalonylurée</i>	5 fois véronal

D'autre part, comme l'ont montré Carnot et Tiffeneau, le pouvoir hypnotique des dérivés disubstitués asymétriques, est plus élevé que celui des corps disubstitués symétriques. On peut penser que dans ce dernier cas les radicaux hypnophores interviennent pour modifier la solubilité des hypnotiques dans l'organisme et la rapidité et l'intensité de leur pénétration dans les cellules vivantes.

Les déterminations faites d'une part par Tiffeneau dans les dérivés uréides, conformément à la règle de Richet, relatives à la toxicité, et d'autre part la loi de Meyer et Overton sur le coefficient de partage de la solubilité dans l'huile et l'eau, montrent que le pouvoir hypnotique d'un produit croît en sens direct de sa solubilité dans l'huile et inversement de sa solubilité dans l'eau.

	Solubilité dans l'eau — gr.	Coefficient de partage Huile et H ² O —	Dose hypnotique par voie I. V. par kgr. de chien donnant un sommeil profond —	Activité rapportée au véronal —	Rapidité d'apparition du sommeil —
Diéthylmalonylurée ...	0,68	0,06	0,11	1	45' à 1 h.
Ethylallylmalonylurée.	0,40	0,45	0,06	2	15' à 20'
Diallylmalonylurée....	0,14	0,76	0,03	4	10' à 15'

Ces coefficients sont d'un gros intérêt du point de vue physiopathologique dans l'étude d'une série de corps possédant le même noyau, mais il faut bien savoir qu'il n'ont pas de valeur absolue.

Telles sont les principales propriétés pharmacologiques des barbituriques ; il nous semble particuliè-

ment intéressant dans ce travail, qui a surtout pour but de montrer comment on doit traiter une intoxication barbiturique, de préciser et de résumer les différentes expériences qui ont été faites pour rechercher la localisation de ces différents corps toxiques dans l'organisme.

Fabre et Fredet ont rapporté déjà il y a plusieurs années le résultat d'une série d'expérimentations du plus puissant intérêt.

Après avoir injecté à des chiens de 20 kgr. une dose de 1 gr. de diéthylmalonylurée, par voie intra-veineuse et la même dose d'allylisopropylmalonylurée, alors que le chien injecté par le véronal n'avait aucun malaise, l'autre chien était anesthésié ; au bout d'un certain temps ces animaux étaient saignés à blanc et on pratiquait l'analyse des viscères qui a donné les résultats suivants :

« 1^o Pour la *diéthylmalonylurée* la répartition dans les organes est la suivante :

	Poids de l'organe prélevé — gr.	Quantité du dérivé diéthylié isolé — gr.
Cerveau et moelle	130	0,180
Sang total	420	0,043
Rate	50	0,022
Graisse	110	0,016
Muscle	400	0,055
Reins	90	0,051
Foie	810	0,038
Urines	40	0,023

« Pour 100 gr. d'organes ou de tissus :

	Quantité de diéthylmalonylurée fixée en milligrammes
Cerveau et moelle	138
Sang total	10,2
Rate	44
Graisse	14
Muscles striés	13
Reins	5
Foie	4

« La recherche du véronal a été faite dans le sang sur les hématies et sur le sérum séparés par centrifugation.

« De 240 gr. d'hématies, il a été isolé 0 gr. 028 de véronal, et de 180 gr. de sérum, 0 gr. 015. Le rapport de répartition entre les hématies et le sérum est de 1,86, les hématies retenant plus de composé anesthésique que le sérum.

« 2° Expériences avec l'allylisopropylmalonylurée.

	Poids de l'organe gr.	Quantité de produit isolé gr.
Cerveau et moelle	82	0,056
Sang total	350	0,117
Rate	65	0,021
Graisse	260	0,023
Muscles	94	0,023
Reins	100	0,005
Foie	515	0,032
Urines	70	0,032

« Pour 100 gr. d'organes ou de tissus :

	Quantité d'allylisopropylmalonylurée fixée en milligrammes
Cerveau et moelle	68
Sang total	33
Rate.....	32
Muscles striés	21
Graisse.....	9
Foie	6
Reins.....	5

« 220 gr. d'hématies avaient retenu 0 gr. 100 de produit anesthésique, et 130 gr. de sérum, 0 gr. 017. Le rapport de répartition, dans ce cas, est de 5,7.

« Nous avons étudié les variations de la quantité d'allyl-isopropylmalonylurée contenue dans le sang, en faisant des dosages séparés dans les hématies et le sérum d'un chien ayant reçu 1 gr. de ce composé par voie veineuse. Les prélèvements ont été effectués 1 heure et 4 jours après l'injection :

*Quantité d'allylisopropylmalonylurée en milligrammes
fixée sur 100 gr. de*

	Sérum	Hématies
Premier jour	4,35	52,5
Quatrième jour	1,93	19,1

En résumé, l'analyse des viscères permet de se rendre compte de la répartition des dérivés barbituriques dans l'organisme ; il existe 2 zones d'élection où l'on retrouve ces corps.

1^o Dans le sang où ces dérivés sont véhiculés par les globules rouges ;

2^o Dans le système nerveux où ils se fixent électivement sur le cerveau et la moelle.

Une notion importante à retenir, c'est que le foie semble retenir extrêmement mal les dérivés de l'acide barbiturique, ce qui explique peut-être en grande partie la fréquence des intoxications pour des doses relativement minimes.

En dehors de l'étude de la fixation des dérivés barbituriques sur les parenchymes des différents viscères, il était indispensable d'étudier l'élimination urinaire des dérivés alcoylés de la malonylurée ; Fabre et Fredet s'y sont encore attachés.

Dans un premier groupe de faits, ils ont étudié l'élimination de 50 cgr. de véronal et ils ont constaté la série d'élimination suivante :

Le premier jour : élimination de 0,193

Le deuxième jour : élimination de 0,092

Le troisième jour : élimination de 0,081

Le quatrième jour : élimination de 0,055

Le cinquième jour : élimination de 0,030

si bien que, au total, on trouve pour 3 jours une élimination de 73,2 % et pour 5 jours une élimination de 90,2 %. Si au lieu de donner du véronal on donne de l'allylisopropylmalonylurée (il faut signaler que ce composé s'élimine en nature et qu'il peut être extrait des urines à l'état cristallisé, traversant ainsi

l'organisme sans modification) l'élimination est la suivante :

En douze heures	élimination de 9,492 %
En 1 jour :	élimination de 26,545 %
En 2 jours :	élimination de 30,311 %
En 3 jours :	élimination de 44,349 %
En 4 jours :	élimination de 60,708 %
En 5 jours :	élimination de 70,253 %
En 6 jours :	élimination de 72,687 %
En 7 jours :	élimination de 77,4 %
En 8 jours :	élimination de 80,7 %
En 9 jours :	élimination de 84,4 %
En 10 jours :	élimination de 89,6 %

Ces chiffres ont d'autant plus de valeur qu'ils sont la moyenne de 6 observations expérimentales. De ces résultats on peut conclure ainsi que le font Fabre et Fredet que 90 % des hypnotiques se retrouvent dans les urines mais que l'élimination se fait très lentement, mais le rythme général de cette élimination est très intéressant à suivre et les courbes montrent que : les premiers jours, l'élimination est progressivement décroissante, puis vers le quatrième et cinquième jour il se produit un véritable plateau qui se poursuit jusqu'à l'élimination complète de ce produit. D'ailleurs ces résultats concordent avec ceux donnés par le professeur Zunz de Bruxelles.

Il existe encore un fait d'un haut intérêt pratique : l'élimination des barbituriques ne se modifie pas si l'on accroît la diurèse. Il semble donc que ces corps, qui sont fixés dans l'organisme, s'éliminent selon un

rythme propre assez indépendant de l'élimination urinaire, des lésions rénales, et ceci a un puissant intérêt pathologique car on peut en déduire, qu'un malade ayant une néphrite chronique avec un déficit important de ses fonctions rénales, éliminera les composés toxiques barbituriques aussi bien qu'un sujet à parenchyme rénal sain.

Au total on retiendra de ce bref résumé des propriétés pharmacodynamiques des barbituriques qu'il existe une véritable échelle croissante des hypnotiques, dans lesquels il faut opposer les dérivés barbituriques disubstitués non saturés et les dérivés barbituriques disubstitués saturés.

Cette échelle de valeur hypnotique des barbituriques doit être bien connue des praticiens, car dans le traitement de ces accidents il faut envisager, non seulement la rapidité d'action du produit, mais encore l'intensité de son action : l'importance de sa toxicité qui croît parallèlement et qui fait que l'on doit employer des doses différentes de strychnine non seulement suivant les valeurs absolues du produit, mais encore suivant les valeurs relatives. C'est pourquoi nous avons donné un tableau qui permet, en se reportant au véronal, de savoir exactement le degré de la toxicité du produit employé.

En outre, un des points les plus remarquables de l'expérimentation de MM. Fabre et Fredet, c'est le fait que l'élimination des dérivés barbituriques n'est pas augmentée par l'augmentation de la diurèse. Dès lors, le pronostic clinique de l'intoxication barbitu-

rique ne pourra pas être basé sur le rythme et l'importance de la diurèse mais beaucoup plus sur la courbe d'élimination du produit analysé dans les urines de 12 heures en 12 heures, ou de 24 heures en 24 heures.

Reprenant nous-même les expériences de Cou-
tière, dans un cas d'intoxication barbiturique hu-
maine, nous avons pu nous rendre compte que le
rythme d'élimination des dérivés malonylurés n'était pas
modifié par le traitement strychnique.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA STRYCHNINE

Le strychnine est un des premiers alcaloïdes découverts. En 1817 ce furent Pelletier et Caventou qui l'isolèrent de la noix vomique, semence du *Strychnos nux vomica* appartenant à la série des strychnées de la famille des solanacées. Ce strychnos est un arbuste de taille moyenne, qui croît dans les régions tropicales.

Les graines, nummulaires, velues, de saveur très amère, contiennent environ 8 %₀₀ de strychnine.

Une autre strychnée, *strychnose ignatii*, espèce particulière aux Philippines, contient dans ses semences beaucoup plus de cet alcaloïde, 15 %₀₀ environ.

Dans ces 2 strychnées on trouve également en moins grande quantité 2 autres alcaloïdes, la brucine et l'igasurine qui ne sont pas employées en médecine.

La strychnine est un alcaloïde très stable, lévogyre ayant pour formule $C^{21} H^{22} N^2 O^2$, presque insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les huiles ; soluble dans le chloroforme. Elle cristallise en octaèdres ou en prismes quadrilatères, incolores, inodores, de saveur extrêmement amère.

Avec l'acide sulfurique elle donne un sulfate soluble

à 1 p. 36, solubilité suffisante pour l'emploi en thérapeutique.

Ce sulfate, qui est la façon la plus courante d'employer la strychnine en thérapeutique, est assez facilement décomposé par des sels alcalins tels que carbonates et glycérophosphates de sodium, borates, salicylates ; il y a incompatibilité et précipitation des alcaloïdes.

Pris *per os* le sulfate de strychnine est très rapidement absorbé par les muqueuses stomacale et intestinale, et se répand sur les organes d'élection qui sont le foie, le rein, et surtout la moelle épinière.

Mais elle se combine faiblement à la substance nerveuse. M. Zunz, de Bruxelles, dit que « cet alcaloïde se combine très lâchement à certains constituants des neurones situés dans les cornes postérieures, et des cellules intercalaires réceptrices de Fröhlich et H. H. Meyer, sur lesquels il a une action spécifique, et qu'il est retenu soit par imbibition, soit en quelque sorte mécaniquement dans leur protoplasme. Il n'y a pas de destruction appréciable dans l'organisme, et si l'on broie de la strychnine avec de la moelle épinière fraîche, on parvient à récupérer tout l'alcaloïde en traitant la moelle par des solvants appropriés ».

D'ailleurs son élimination se fait presque complètement par les urines, la sueur, la bile : on retrouve la plus grande quantité de la strychnine dans l'urine chez la grenouille, mais l'élimination est très lente, une très légère partie est oxydée par l'organisme. Aussi peut-on voir survenir des phénomènes d'accu-

mulation, et si les doses administrées sont proches et continues on peut observer des phénomènes d'accoutumance.

L'élimination de la strychnine par la bile fut démontrée en 1931 par Hermann, Caujole et Jourdan qui en injectèrent dans les veines d'un chien chloralosé. Puis Priestley, Markowitz et Mann, après avoir pratiqué de nombreuses expériences sur le chien hépatectomisé, ont conclu que le *foie était capable d'arrêter et de détruire de fortes doses de strychnine*.

Enfin Marie a démontré que les pigments biliaires et sanguins avaient un pouvoir neutralisant indiscutable sur la strychnine.

En thérapeutique la strychnine se donne à la dose de 1 mgr. par jour ; mais on emploie couramment de plus fortes doses, 3 ou 4 mgr. par exemple, elle fut même employée aux doses de 16 à 20 mgr. au cours des accidents aigus de l'alcoolisme.

La dose mortelle est de : 4 à 8 cgr. pour l'adulte, 7 à 8 mgr. pour l'enfant, qui, fait à noter, paraît beaucoup plus sensible à cet alcaloïde que l'adulte.

L'action de la strychnine se manifeste surtout par son effet stimulant sur le système nerveux central et périphérique. Et nous insisterons tout d'abord, d'une façon spéciale, sur le fait qu'elle exerce son pouvoir sur l'axe gris des centres bulbo-médullaires. Elle est un stimulant énergique de ces centres et par conséquent, un antagoniste puissant de tous les dépresseurs du bulbe et de la moelle. C'est en agissant d'une façon énergique sur les centres respiratoires

que la strychnine rendra les plus grands services, au cours d'une intoxication aiguë où le grand danger réside dans l'asphyxie. D'ailleurs de fortes doses de strychnine provoquent également la mort par asphyxie, mais par un mécanisme diamétralement opposé, et leurs effets s'annuleraient.

Il ne semble pas que l'action de cet alcaloïde atteigne le cerveau, du moins par ses effets immédiats. Un animal décapité se tétanise immédiatement sous l'action de la strychnine. Et Claude Bernard en coupant les racines postérieures de la moelle n'obtenait pas de contractures ; si une seule racine était conservée les contractures se généralisaient. Toute l'action siège donc au niveau des centres bulbo-spinaux et des nerfs périphériques.

D'autre part, Vulpian en chloroformant un animal, constata que les excitations périphériques demeureraient sans effet, ce qui prouve bien que les *phénomènes spasmodiques sont d'origine purement réflexe*. Et c'est par son action spéciale sur les centres réflexes que la strychnine augmente le tonus, la réflexivité, et la vitesse d'excitabilité des nerfs centrifuges.

Pouchet a fort bien montré son action sur les organes des sens : Toutes les perceptions sont accrues ; il y a une sorte d'exaltation des organes sensoriels. On conçoit qu'un produit aussi puissant que l'est la strychnine, agissant sur le système le plus fragile de notre organisme, provoque, à doses fortes, des désordres graves. Et les convulsions qu'elle détermine sont tout à fait comparables à celles du tétanos. Cette

action convulsivante, bien étudiée par Magendie, ne serait ni encéphalique, ni périphérique, mais bien médullaire. Le siège serait les neurones intercalaires sensitifs sur lesquels, comme nous l'avons vu, elle a une préférence marquée pour se fixer.

En outre elle agit sur le cœur en élevant la tension artérielle, en augmentant le nombre des pulsations ; sur le tube digestif, en luttant contre l'hypotonie et en augmentant le péristaltisme. Enfin elle activerait la fonction rénale.

Aussi la strychnine est-elle employée dans une foule d'affections parmi lesquelles il faudra faire une place bien grande à l'alcoolisme. A l'heure actuelle en effet l'alcool est considéré comme un véritable antidote de la strychnine.

Ce furent Dujardin-Beaumetz, puis le Professeur Chauffard et enfin Pagniez et Chaton qui mirent cette opinion à l'ordre du jour en préconisant l'administration de doses élevées et progressives de strychnine au cours du délirium tremens, des délires aigus, ou toute autre manifestation aiguë de l'alcoolisme. Les résultats furent d'ailleurs remarquables, si bien qu'on eut l'idée de l'employer pour de simples troubles d'alcoolisme chroniques (cauchemars, insomnies, tremblements) et Amagat et Sachini l'ont prouvé expérimentalement, en administrant à un chien alcoolisé, sans qu'il s'en trouve incommodé, des doses mortelles de strychnine pour un chien non alcoolisé.

Enfin par des expériences analogues, dont nous allons parler longuement dans un chapitre suivant,

des auteurs américains ont découvert qu'elle était un antidote puissant des dérivés de la malonylureé.

Il faudra surtout retenir de cette brève étude de la strychnine :

- 1^o son action élective et éminemment stimulante sur le système nerveux central et périphérique, et principalement sur les centres gris bulbo-médullaires ; se trouvant ainsi être un des plus énergiques médicaments à opposer à l'asphyxie provoquée par un dépresseur de ces mêmes centres ;
- 2^o que son élimination est presque totale et qu'elle sort de l'organisme sans avoir subi de transformation.

Enfin notons le rôle prépondérant du foie, agissant comme un véritable réservoir de protection contre une administration massive de strychnine. Mais cette action du foie n'a d'efficacité que si cet organe est sain et la strychnine est contre-indiquée dans toutes les affections hépatiques. Aussi avec quelle prudence faudra-t-il administrer cet alcaloïde en présence d'un sujet ayant une lésion hépatique. Et l'on se rend compte alors, combien peut être changé le pronostic d'un intoxiqué barbiturique par exemple à qui on sera obligé de faire de fortes doses de strychnine, selon que son foie est en bon état ou non.

Pour terminer nous insisterons sur la violence d'action de ce produit et combien il faudra un antagoniste puissant pour combattre ses effets. Mais quel service ne rendra-t-il pas au cours d'une grave intoxication provoquée par un dépresseur bulbo-médullaire.

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION PAR LES BARBITURIQUES

Bien que ce soient essentiellement les accidents aigus du barbiturisme, qui, seuls jusqu'ici, ont bénéficié du traitement strychnique qui nous intéressent dans cet ouvrage, il nous paraît particulièrement utile de faire un bref tableau de l'intoxication chronique par ces hypnotiques. De cette étude nous pourrions tirer des éléments sur la pathogénie de ces intoxications et relever des faits importants pour leur pronostic.

Le barbiturisme chronique ou véronalisme est très fréquent et ceci pour plusieurs raisons. D'abord les médecins peut-être délivrent-ils ces produits avec une trop grande facilité, comme traitement de certains états nerveux et de l'épilepsie. Puis ces malades, alors qu'ils n'en auraient plus besoin, continuent à en prendre par habitude et deviennent de véritables toxicomanes. Enfin depuis la loi sur les stupéfiants couramment employés, bien des toxicomanes ont trouvé dans les barbituriques un produit qui satisfaisait à leur passion.

Bien des sujets, il est vrai, en prennent régulière-

ment sans qu'on puisse observé sur eux aucun trouble. Ce sont en général des sujets très tolérants à ces poisons et chez qui des phénomènes d'accoutumance se voient le plus souvent. Cette accoutumance doit tout particulièrement retenir l'attention. Toutes les hypothèses ont été émises pour expliquer ce mécanisme. Certains auteurs disent que l'élimination devient d'autant plus rapide que le sujet absorbe plus de toxique ; d'autres que l'organisme ne fixe pas ce poison et d'autres que les cellules deviennent extrêmement résistantes à son action bien qu'elles en soit fortement imprégnées.

Que l'accoutumance se produise d'une façon ou d'une autre le fait est que cette mithridatisation du sujet le rend très résistant au toxique. Il n'est pas cependant, comme le fait remarquer le Professeur Zunz, exempt d'accidents aigus s'il absorbe brusquement une dose beaucoup plus forte que celle dont il a l'habitude de prendre journellement ; mais son intoxication dure peu, et a toujours un pronostic bénin.

Chez d'autres sujets, au contraire, on voit apparaître des symptômes tout à fait caractéristiques, dus surtout à l'accumulation du toxique dans l'organisme. Les principales manifestations sont : des troubles mentaux, des accidents cutanés.

Dans le premier cas on observe alors chez le malade une somnolence qu'il peut difficilement surmonter ; une lenteur d'idéation qui met quelquefois le sujet dans l'impossibilité d'exprimer sa pensée ; une paresse amenée par une déchéance intellectuelle

globale. Sa mémoire est une des premières touchée, il y a une véritable confusion mentale, comme le souligne M. Levent dans un article paru en 1926.

Puis c'est le caractère qui se trouve profondément modifié, le sujet devient irritable, violent, querelleur, véritablement insociable. A ces troubles du caractère concordent, généralement, la difficulté de la parole provoquée par la crispation des commissures labiales, et le malade a une dysarthrie tout à fait comparable à celle de la paralysie générale. Comme on le voit l'ensemble de ces symptômes fait de ces malades de pseudo-paralytiques généraux.

Enfin il n'est pas rare d'observer de véritables états psychopathiques, que des études psychiatriques ont précisés, et qui se manifestent par des hallucinations, des délires à type onirique, au cours desquels le malade peut se livrer à des fugues et à des impulsions graves de conséquence.

Les accidents cutanés du barbiturisme chronique sont extrêmement fréquents et justement à cause de leur grand polymorphisme, doivent être bien connus. Ils ont été l'objet d'études nombreuses.

Ils peuvent revêtir tous les aspects et ce polymorphisme est le fait capital qui les caractérise. L'érythème qui s'accompagne généralement d'une fièvre, souvent intense, quelquefois de troubles digestifs, apparaît sous la forme soit :

morbilliforme,
scarlatiniforme,

érysipélateuse,
bulleuse,
escarrotique,
urticarienne.

Et fait important à noter : ces éruptions sont toujours précédées et accompagnées d'un prurit intense ; sont toujours éphémères et symétriques ; sont suivies d'une desquamation.

MM. Tardieu et Blondel dans un intéressant article de la *Revue de médecine* rapportent le résultat de leurs observations et celles de nombreux auteurs étrangers.

Parmi ces derniers ils citent le cas de Pernet où il s'agit « d'un rash érythématopustuleux, d'aspect cir-ciné, vésiculeux en son centre et disséminé, sur les bras, le cou, le tronc, et les jambes. Souvent c'est un rash bulleux, apparaissant sur la face, les lèvres, les mains, avec œdème de tout le visage et du palais ».

Le cas de Zengerly où « la dermite affecte un tableau dramatique simulant, à s'y méprendre, une fièvre infectieuse : l'érysipèle ou la scarlatine ».

Enfin ils rapportent le cas publié par M. Lespinne de Bruxelles au cours d'une intoxication chronique. « A la paume des mains siégeait un érythème généralisé, symétrique, rouge, très violacé, parsemé de vagues infiltrations papuleuses, sans œdème, remontant jusqu'aux poignets et s'accompagnant d'asphyxie locale, sans refroidissement ni hyperhidrose. De semblables lésions siégeaient aux pieds. A l'angle de la

mâchoire, à gauche, légère infiltration et nappe d'une teinte rouge vif, nettement limitée. Sur l'omoplate droite, une croûte rocheuse ostracée, brun verdâtre, de 3 cm. de diamètre, rappelait l'aspect de ces syphilitides tertiaires anciennes (rupia des anciens auteurs).

« Sur l'ensemble de la peau, d'aspect très sénile, se distinguait une desquamation ichtyosique légère. Enfin, dernier symptôme (constant dans les accidents cutanés du barbiturisme), prurit généralisé, diurne et nocturne ».

Pour résumer l'ensemble des symptômes qui caractérisent les accidents cutanés du barbiturisme, nous ne pourrions faire mieux que de rapporter la conclusion de MM. Tardieu et Blondel :

« La révision des observations publiées, dont nous n'avons rappelé que celles qui comportent un certain luxe de description des troubles cutanés, met en évidence le polymorphisme, extrêmement net, des toxidermies déterminées par le véronal. L'éruption affecte les types les plus variés : bulleux, pustuleux, morbilliforme, scarlatiniforme, urticarien, etc... Elle est souvent symétrique et toujours prurigineuse, suivie d'une lente desquamation. Chez un même sujet des lésions différentes peuvent coexister : macules au tronc, papules aux membres, bulles à la face, etc... Enfin, la gravité de la réaction générale qui les accompagne peut en imposer parfois pour une scarlatine, une rougeole ou un érysipèle. Toutefois, leurs caractères évolutifs les en distinguent nettement : elles sont *très éphémères et fugaces* ; leur durée, dans les cas sévè-

res, n'excède jamais quelques jours. Après une intoxication par le véronal, entretenue depuis 3 ans, la suppression de l'hypnagogue fit disparaître tous les accidents cutanés en moins d'une semaine (cas de Lespinne).

« Prurigineuses, souvent symétriques, éphémères et polymorphes à l'extrême : tels sont les caractères les plus constants des éruptions dues au véronal. »

« De semblables manifestations cutanées ont été décrites au cours de l'intoxication aiguë ou subaiguë par la phényléthylmalonylurée. Les caractères de ces éruptions sont trop communs pour que l'on puisse leur attribuer un sens diagnostique ou étiologique, et ne permettent pas de rapporter à leur origine réelle de tels accidents toxiques. Par contre, l'exposé précédent montre combien les dermites barbituriques sont fréquentes. La constatation de semblables lésions cutanées doit inciter à la recherche systématique, dans l'anamnèse, de l'ingestion de quelques cachets d'hypnotiques. La faveur dont jouissent tous ces médicaments autorise à les soupçonner dans de tels cas.

« On ne saurait trop penser systématiquement, en présence d'un érythème toxique, quel qu'il soit, à la possibilité du barbiturisme ».

Outre ces accidents cutanés qui, comme on le voit, occupent une place prépondérante dans l'intoxication barbiturique, on peut voir survenir d'autres troubles beaucoup moins graves, mais qui permettraient de dépister un cas d'intoxication légère chez un toxomane. Ce sont des phénomènes douloureux, une

lassitude générale, des courbatures pouvant aller jusqu'à de fortes douleurs musculaires, des douleurs névralgiques augmentant à mesure que s'intoxique le sujet qui se trouve pris dans un véritable cercle vicieux. On peut même voir des crises de rhumatisme tout à fait particulier dont l'étude a été faite par MM. Bériel et Barbier de Lyon.

Enfin, des troubles cardiaques se manifestant surtout par une tachycardie persistante.

Tous ces troubles cessant d'ailleurs par le sevrage.

De cette étude du véronalisme nous retiendront surtout 3 ordres de faits :

- 1^o des troubles mentaux qui amènent une déchéance physique et intellectuelle de l'individu ;
- 2^o la grande fréquence des accidents cutanés dont le caractère est d'être extrêmement polymorphes ;
- 3^o la grande résistance des toxicomanes due à des phénomènes d'accoutumance.

Le phénomène par lequel se manifeste une *intoxication aiguë* due à un barbiturique est : le *coma*.

Et c'est presque toujours à cette période que le médecin est appelé à voir l'intoxiqué. Le plus souvent en effet il s'agit d'un suicide et le suicidant n'est découvert que plusieurs heures après l'absorption de son hypnotique. Cependant avant d'entrer dans le coma le malade passe par une courte phase précomateuse qui a pu être observée quelquefois. Cette

période assez courte, 20 minutes à une 1/2 heure, rappelle par son allure générale l'état d'ivresse alcoolique. Le malade titube, a des vertiges, de fortes nausées. L'agitation est de règle, ce qui explique le désordre que l'on trouve parfois dans la chambre du désespéré. Pendant cet état d'excitation le malade peut faire des fugues. Et nous allons citer ici une très curieuse observation de MM. Blondel et Tardieu :

« C'est dans un café des environs de la gare Saint-Lazare, que le 12 octobre 1924, à 8 heures du soir, sans avoir diné, elle absorba le contenu de 2 tubes de dial, soit 24 comprimés de 0 gr. 10. Elle pensait que « cela suffirait ». Après la prise du toxique, elle eut encore le temps d'écrire 2 lettres qu'elle n'a pas consenti à nous communiquer. Au bout d'une 1/2 heure environ, elle sortit du café, désorientée, ne sachant pas où aller, dans l'incapacité de se décider à prendre le métropolitain. Elle se mit à marcher rapidement sans se rendre compte du chemin qu'elle parcourait. A partir de ce moment, plongée dans un véritable état de rêve, elle n'a conservé aucun souvenir. Elle a été trouvée égarée et somnolente dans la rue d'Aboukir.

« Cette fugue à travers les rues de Paris rappelle les phénomènes de Schlafrauch (fumée du sommeil) décrit par Kraft-Ebing ».

Il arrive même qu'au cours de ces fugues le malade ait des impulsions criminelles.

Cette phase d'excitation, ébrieuse, inconsciente qu'i

précède le coma est, pour la question qui nous occupe aujourd'hui, du plus haut intérêt. Comme MM. Achard, Mouzon, S. Bloch en ont fait la remarque en rapportant 5 cas d'empoisonnements barbituriques, cette phase est tout à fait comparable à la phase d'excitation par laquelle passe un malade soumis à une anesthésie générale par chloroforme ou éther.

Ceci prouverait bien l'identité d'action des barbituriques et des anesthésiques généraux couramment employés. Mais l'action hypnotique des premiers paraît beaucoup plus forte, surtout leur lente élimination les rend beaucoup plus dangereux à manier. Ceci tendrait à montrer que leur action contre la strychnine, comme nous y reviendrons dans un chapitre suivant, tout comme l'action du chloroforme, est une action antagoniste faite de la sédation des centres réflexes, amenée par le sommeil qu'ils procurent. Il est donc regrettable que ce ne soit pas à cette période que l'on puisse voir le malade, car on pourrait alors opposer à l'action dépressive de l'hypnotique, l'action stimulante de la strychnine ; l'antagonisme aurait dans ces conditions beaucoup plus de chance de réussir à prévenir les accidents graves du coma.

Après cette brève période ébrieuse le malade entre dans la phase comateuse qu'il faut bien connaître. Le coma peut être soit léger, soit profond.

L'attitude de l'individu dans le coma léger est tout à fait comparable à celle de l'individu profondément endormi. Le sujet n'a pas le facies inerte des grands

intoxiqués. Ses réflexes tendineux sont conservés de même que ses réflexes de défense et le réflexe cornéen ; il fait quelques mouvements lui-même et on peut, en le secouant vivement, le réveiller et obtenir de lui une réponse plus ou moins vague.

Il est rare que l'on observe des troubles sphinctériens. La respiration est profonde, souvent bruyante, mais régulière. Le pouls est régulier et bien frappé ; la température n'est pas élevée.

En somme ce coma léger est surtout un sommeil plus accentué que le sommeil normal, mais que le sujet supportera bien, et qui évolue généralement vers une guérison rapide.

Bien autrement inquiétante est la forme du coma profond, dont le pronostic demeure toujours sévère malgré les traitements les plus énergiques. Chez certains sujets, en effet, particulièrement sensibles à ces hypnotiques, le coma prend rapidement une allure grave dont la marche foudroyante enlève le malade dans un délai très bref.

Le coma profond se manifeste par des symptômes qui lui sont propres et qui permettent d'en faire aisément le diagnostic. Le facies du malade est complètement inerte, sans expression aucune. L'insensibilité aussi bien tactile que sensorielle est totale. Les réflexes tendineux sont complètement abolis ou au contraire exagérés.

Il existe souvent un signe de Babinski, soit unilatéral, soit bilatéral.

L'hypotonie est toujours très marquée, MM. Achard,

Mouzon et S. Bloch, insistent beaucoup sur ce symptôme qui, selon eux, est très constant. Le malade est souvent agité par un délire violent ataxo-adynamique. L'examen des yeux permet d'abord de constater l'abolition du réflexe cornéen et d'observer une alternance entre le myosis et la mydriase. Cette alternance serait, comme M. Halbron l'a souligné au cours d'une récente clinique sur les intoxications barbituriques, caractéristique du coma par véronalides. Il est plus rare de constater du nystagmus et des paralysies oculaires.

La respiration est souvent normale mais il n'est pas rare de la trouver accélérée. Elle est bruyante, stertoreuse, gênée par les mucosités qui encombrement les voies respiratoires supérieures. Il est aussi fréquent d'observer des poses inspiratoires, qui doivent alors faire penser à l'imminence d'une syncope.

Le malade est dans l'impossibilité absolue de déglutir, il est même dangereux d'essayer de faire prendre un aliment quelconque.

Les troubles sphinctériens existent presque toujours ; on peut aussi bien d'ailleurs observer une incontinence absolue, le malade perdant ses urines et ses matières, ou au contraire une rétention aiguë se manifestant par un énorme globe vésical.

Le pouls est régulier, bien frappé, légèrement rapide ; l'apparition d'une tachycardie marquée doit faire craindre une syncope.

La température au cours du coma barbiturique constitue un élément du plus haut intérêt. C'est

l'étude de sa courbe qui permettra de suivre l'évolution du coma et d'en porter le pronostic.

En général, pour un coma léger la température reste normale. Pour un coma profond elle suit une marche particulière. Nous rappellerons ici les résultats des recherches faites par MM. P. Jacquet et J. Delarue. Ils signalent le cas d'une intoxication où la température « primitivement normale et même légèrement abaissée (36°8 le soir du premier jour et 36°6 le matin du second), la température s'élevait après la quarante-huitième heure pour atteindre 37°6 le troisième jour, puis exécuter une brusque ascension le quatrième : 38° le matin et 39°5 le soir ; enfin chute brusque dans la nuit suivante et température à 37° le lendemain matin ; depuis lors apyrexie et guérison ».

La température ne s'accompagnait d'aucun signe de localisation viscérale. Puis MM. Jacquet et Delarue ont constaté dans leurs recherches bibliographiques que sur 12 cas d'intoxication barbiturique l'hyperthermie en clocher s'était déclenchée à la quarante-huitième heure, pour retomber ensuite en 1 jour ou 2. Un seul cas, d'ailleurs mortel, fut apyrétique. Les observations que nous allons rapporter bientôt ne viendront que renforcer la conclusion de ces auteurs disant que « la fièvre est un phénomène très fréquent au cours de l'intoxication aiguë par le véronal et ses dérivés ».

On peut donc dire qu'en général au cours d'un coma moyen la température apparaît le deuxième

jour et monte assez haut, 39° et 40° , puis elle s'abaisse en 2 ou 3 jours en même temps d'ailleurs que les signes s'amendent. Telle est la marche de la température au cours d'un coma qui évolue vers la guérison.

Mais si la température monte à 39° , 40° , 41° , et demeure en plateau, il faut alors penser à une forme comateuse particulièrement grave, comme l'indique l'observation publiée par M. Gilbert Dreyfus en janvier 1928. Au cours de cette observation la courbe thermique suivit une marche progressivement ascendante, et la malade mourut sans avoir présenté d'autres symptômes que ceux d'un coma hyperthermique.

Il y a manifestement coïncidence entre cette hyperthermie et cette évolution rapide.

L'hypothermie est vraiment exceptionnelle; si elle existe quelquefois au début, elle fait place en général par la suite à l'hyperthermie, comme nous venons de le voir.

On ne saurait alors nier l'utilité de suivre la courbe thermique qui pourra fournir le plus précieux élément de pronostic.

Enfin on peut voir survenir au déclin du coma des accidents cutanés; bien que ces accidents soient surtout observés au cours de l'intoxication chronique. L'apparition d'un exanthème au cours d'un coma serait d'ailleurs d'un bon pronostic comme le font remarquer MM. Tardieu et Blondel au cours de l'article dont nous avons parlé plus haut. Ces érythèmes peuvent revêtir toutes les formes que nous avons déjà étudiées à propos de l'intoxication chronique, mais

elles n'ont pas toujours un caractère bénin comme le prouve le cas rapporté par M. L. Laederich et Mme J. Bernard-Pichon :

« En résumé, il s'agit d'un homme de 43 ans intoxiqué par une dose massive de véronal, qui a présenté un état comateux profond et prolongé. Au cours de ce coma, nous avons vu évoluer des accidents cutanés caractérisés d'abord par un érythème scarlatiniforme diffus, puis par une éruption bulleuse dont certains éléments ont abouti à l'ulcération, les autres à une dessiccation d'aspect escarrotique. Plus tardivement, au quatorzième jour, est survenue brusquement une polynévrite sensitivomotrice sur le territoire du sciatique poplité.

« C'est sur ces deux ordres de manifestations que nous désirons insister. Les accidents cutanés ont débuté sous une forme d'un érythème scarlatiniforme généralisé, type le plus fréquent de la toxidermie barbiturique, bien connu depuis la thèse de Tardieu ; cet érythème est apparu, suivant la règle classique, le troisième jour, et s'est effacé en 48 heures ; mais, contrairement à la règle, il n'a été suivi d'aucune desquamation.

« Dès le lendemain, survenaient des lésions identiques à celles que Villaret, Bith et Désaille ont décrites sous le nom de forme ulcéreuse, forme également observée récemment par Coste et Bolgert, par Sainton. Comme dans les cas de ces auteurs, les lésions se sont localisées sur la région sacrée et sur les membres inférieurs, particulièrement sur les

orteils et les talons. Le fait sur lequel nous voulons appeler l'attention, c'est que toutes ces lésions ont commencé par une large phlyctène, à contenu séro-sanguinolent. Ces bulles ont évolué différemment suivant les régions : au niveau du sacrum, sous l'influence sans doute des frottements et de la souillure par l'urine, la bulle s'est très rapidement rompue et a fait place à une ulcération irrégulière, de 6 cm. de long, assez profonde, qui a mis plus de 6 semaines à cicatriser. Sur la jambe et la cuisse, où des phlyctènes semblables étaient apparues, celles-ci se sont déchirées aussi, malgré le pansement protecteur, mais l'exulcération est restée très superficielle et a guéri en peu de jours. Enfin, au talon et à l'extrémité des orteils, là où la peau est épaissie, les phlyctènes ne se sont pas rompues, mais se sont flétries et desséchées, formant une plaque noirâtre ressemblant à une gangrène sèche superficielle ; si nous n'avions pas eu la chance d'observer le stade bulleux très éphémère du début des lésions, c'est sous cette dernière dénomination que nous aurions décrit celles-ci, comme l'ont fait en 1927, MM. Claude, Lamache et Daussy.

« Il nous semble donc que la lésion dermatologique initiale et essentielle de cette forme est une bulle ; l'ulcération n'est qu'une complication mécanique et ce type lésionnel de dermite serait mieux dénommé suivant l'évolution de ses éléments, forme bulbo-ulcéreuse ou forme bullo-escarrotique.

« Les accidents nerveux ont consisté en une poly-

névrite sensitivo-motrice localisée dans le territoire des sciatiques poplités externe et interne du membre inférieur droit.

« Cette névrite a débuté assez tardivement, au quatorzième jour de l'intoxication, après la disparition des signes généraux et humoraux. Précédée par un gonflement diffus du membre inférieur droit et par l'apparition des lésions bulleuses décrites ci-dessus, la névrite s'est manifestée brusquement :

« 1^o Par des douleurs spontanées, intenses, à type de brûlure et de fourmillements, survenant par crises, dans la longueur du membre, avec prédominance à son extrémité ;

« 2^o Par une hypoesthésie à tous les modes, occupant le territoire du cutané péronier et du musculo-cutané, branches du sciatique poplité externe ;

« 3^o Par une paralysie complète du jambier antérieur de l'extenseur des orteils, des péroniers et du jambier postérieur, sans atrophie musculaire. Les muscles de la cuisse et les fléchisseurs de la jambe ont conservé leur intégrité ; les réflexes et les achilléens sont donc conservés, seul le réflexe cutané plantaire est aboli ;

« 4^o Par des troubles importants de l'excitabilité électrique des muscles intéressés ; inexcitabilité faradique, réaction de dégénérescence totale au courant galvanique.

« Il n'est pas douteux que cette névrite est attribuable à l'intoxication barbiturique seule ; notre malade ne présente ni éthylisme, ni syphilis, ni

aucune autre intoxication, ni infection qu'on puisse incriminer. »

Enfin nous terminerons l'étude du coma barbiturique par l'examen des urines et du sang.

L'examen des urines sera surtout précieux pour un cas douteux de diagnostic ; c'est en effet dans les urines que l'on trouvera toujours par les réactions qui lui sont propres l'hypnotique employé.

On trouvera parfois de l'hématoporphynurie.

L'examen du sang montre une leucocytose marquée avec éosinophilie et l'apparition de cette leucocytose au cours du coma serait en faveur d'une issue favorable ; son défaut, au contraire, laisserait prévoir une évolution grave.

L'évolution générale du coma barbiturique varie beaucoup, comme l'on pense, si l'on est en présence d'une forme légère, profonde ou grave. S'il s'agit d'un coma léger la guérison est de règle et survient dans l'espace de 2 heures à 6 heures, il n'y a pas de séquelles.

Dans la forme profonde la guérison est beaucoup plus lente. On voit d'abord apparaître les réflexes tendineux, puis le réflexe cornéen, la température qui était montée assez haut baisse parallèlement à l'atténuation des symptômes, et en 4 ou 5 jours tout est rentré dans l'ordre. Cependant, il est fréquent d'observer des séquelles qui se manifestent surtout par des troubles psychiques, des paralysies oculaires, des escarres.

En somme, cette forme profonde évolue vers la

guérison mais il arrive fréquemment que des accidents surviennent qui en font une forme grave ; les accidents les plus redoutables étant : *l'hyperthermie, les troubles respiratoires, le collapsus cardiaque.*

Nous avons vu précédemment l'importance de la courbe de température ; si celle-ci monte à 40° et ne baisse plus nous avons à faire à une forme particulièrement grave au cours de laquelle la mort survient sans que rien puisse expliquer cette hyperthermie qui reste purement symptomatique.

Les accidents pulmonaires, véritables accidents fortuits, survenant au cours du coma, sont d'un pronostic très sombre. C'est un œdème aigu du poumon, d'une intensité telle que la thérapeutique habituelle est souvent inefficace. C'est une pneumonie franche dont l'éclosion au cours du coma, met le malade en état d'infériorité pour lutter contre son mal. Enfin nous signalerons des phénomènes pulmonaires passagers qui se traduisent par de la matité, un souffle, des râles. Puis tout disparaît pour réapparaître quelques heures plus tard. Ces signes pulmonaires, non nettement définis, sont toujours proches d'une issue fatale.

En outre, l'accident fortuit peut être une défaillance du cœur. Cette défaillance se manifeste par : l'assourdissement des bruits, surtout du premier, de la dilatation cardiaque qui se traduit par l'augmentation de la matité, une arythmie qui revêt le type extra-systolique. On voit apparaître en même temps soit de la tachycardie ou au contraire de la bradycardie, la tension artérielle baisse tandis que la différentielle

diminue ; le malade est cyanosé et ses extrémités se refroidissent. Tel est le tableau dramatique d'une défaillance cardiaque que l'on voit souvent survenir au cours du coma qui devient de plus en plus profond, et qu'aucune thérapeutique ne pourra vaincre.

Tels sont les symptômes essentiels et la marche en général des intoxications par les dérivés de l'acide barbiturique.

Ce que nous retiendrons avant tout de l'étude de ces intoxications, c'est d'abord leur lente évolution ; et ensuite l'état d'infériorité dans lequel elles mettent le malade, qui ouvrira la porte à toutes sortes d'infections au premier rang desquelles il faut citer les infections pulmonaires.

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION STRYCHNIQUE

L'intoxication strychnique, bien qu'il soit exceptionnel de la rencontrer dans la pratique courante, est cependant, pour le sujet qui nous occupe aujourd'hui, d'un grand intérêt. Si en effet le médecin n'est jamais appelé pour un empoisonnement à la strychnine, il peut voir survenir des phénomènes d'intoxication au cours d'un traitement strychnique intensif ; c'est pour cela qu'il faut bien en connaître les symptômes caractéristiques essentiels. Aussi distinguerons-nous dans ce bref aperçu : l'empoisonnement volontaire par la strychnine qui sera le cas d'un suicide par exemple, et un tableau de simples phénomènes d'intolérance, qui dès leur apparition au cours d'un traitement strychnique doivent commander l'arrêt de la médication.

Voyons d'abord l'empoisonnement volontaire, qui, s'il n'est traité à temps, évolue toujours vers la mort.

Les symptômes apparaissent en général très tôt après l'absorption du poison, environ de 10 minutes à une demi-heure. Et d'emblée on se trouve en présence d'un tableau vraiment dramatique.

Le sujet est pris d'angoisse et d'agitation, puis survient le symptôme dominant, capital, qui impose le diagnostic : la *contraction tonique*. Ces contractions toniques ont une allure caractéristique : le corps s'incurve brusquement, la tête fortement rejetée en arrière ; les pupilles sont dilatées, l'œil reste fixe et saillant. Puis arrive une période de résolution, les phénomènes s'amendent, mais, au moindre bruit, au moindre contact, sous l'impression d'une lumière plus vive, la contraction des muscles réapparaît. Les dents sont serrées, le trismus est en effet excessivement marqué, le corps s'incurve et se met en opisthotonos, les membres se raidissent fortement comme le reste du corps, après avoir été agités de secousses plus ou moins violentes.

Comme on le voit, l'ensemble de ces symptômes réalise tout à fait l'aspect clinique du tétanos.

Les accès de contraction durent de 1/2 minute à plusieurs minutes ; des périodes d'accalmie les séparent ; ces périodes de calme sont de plus en plus courtes à mesure que le malade approche de la fin. Pendant l'accès, la respiration est difficile, le facies est cyanosé, les yeux sont saillants et en mydriase. L'intelligence est conservée, sauf lorsque les crises sont portées à leur paroxysme.

L'évolution est de très courte durée, 1/2 heure à 3 heures, la mort survenant à la fin d'un accès.

Ce qui frappe surtout, c'est la violence avec laquelle agit ce poison ; et ceci montre bien qu'il ne doit être administré à forte dose comme antagoniste, que si

l'on est absolument sûr que les conditions requises pour que ce phénomène pharmacodynamique fonctionne soient réunies, afin d'éviter une crise strychnique qui serait des plus dangereuses pour le malade.

Mais au cours d'un traitement strychnique il est rare d'avoir sous les yeux le tableau dramatique que nous venons de résumer. Le plus souvent le malade manifestera son intolérance à ce poison soit par du trismus, soit par un peu de raideur des membres ; par une sensibilité exagérée à la lumière ; ou bien par des secousses toniques ; des yeux un peu saillants ; par une respiration ralentie et difficile, et un pouls très rapide.

Ces symptômes peuvent se rencontrer tous réunis ou au contraire se trouver isolément, et se manifester avec plus ou moins de violence.

De toute façon, dès l'apparition de l'un d'eux, qu'il soit fruste ou intense, on doit immédiatement suspendre le traitement.

C'est pourquoi lorsqu'on se trouve en présence d'un coma barbiturique, que l'on veut traiter par des injections de fortes doses de strychnine, il est indispensable de surveiller étroitement le malade, afin de remédier à ces accidents dès leur apparition.

Et l'observation que rapportent MM. Jean Paraf, Jean Delay et Claude Macrez, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le 1^{er} décembre 1933, vient illustrer ce que nous venons de dire. Cette observation est des plus intéressantes, car des doses relativement faibles de strychnine provoquèrent des signes

d'intoxication strychnique, qui ont menacé la vie d'un malade, fortement intoxiqué par un barbiturique.

Cependant si certains auteurs ont osé faire de formidables doses de strychnine, au cours d'un coma barbiturique, et négliger la prudence qui s'impose, c'est que les Américains Kempf, Mc Callum et Zerfas rapportent, avant les expériences de Haggard et Greenberg, 11 cas d'intoxication strychnique guéris par un barbiturique. Puis MM. Jean Paraf et Jean Bernard en rapportent également un cas ; ce qui prouve bien que les meilleurs médicaments à opposer à la strychnine sont les barbituriques. Ceci tendrait à prouver non seulement que l'antagonisme de ces produits existe, mais encore que les intoxications barbituriques sont beaucoup plus graves, parce que beaucoup plus tenaces et profondes que l'intoxication strychnique.

L'étude des symptômes de l'intoxication strychnique nous montre que, malgré la violence avec laquelle elle se manifeste, il est facile de la juguler par l'administration d'antispasmodiques puissants ; et pour ce cas particulier les antispasmodiques de choix seront les *barbituriques*.

ANTAGONISME

Le Professeur Ide, se basant sur des faits uniquement expérimentaux, dit que l'antidotisme gardénal-strychnine est si parfait qu'il est un phénomène sans exemple antérieur dans la pharmacodynamie.

Les expériences faites sur des chiens et des lapins ont donné, il est vrai, des résultats extraordinairement heureux; et le Professeur Ide rapporte le cas d'un lapin ramené à la vie après avoir reçu 36 doses mortelles de strychnine; vrai record d'antidotisme, dit-il. D'ailleurs, comme il le fait remarquer, l'intoxication strychnique est celle qui fut le plus employée au cours des expériences. Les faits cependant ont été renversés, et des animaux ayant reçu des doses mortelles de gardénal furent rappelés à la vie par des injections de doses massives de strychnine, comme le prouvent les expériences de Haggard et Greenberg.

A un premier chien, par voie péritonéale, ils administrèrent deux fois la dose mortelle de strychnine, en même temps 10 cgr. de *phenobarbital sodium* par kilogramme. L'animal n'eut pas de convulsions et s'endormit au bout d'une demi-heure.

A un second chien, il fut donné une dose très

forte de barbiturique, 12 cgr. par kilogramme. En 25 minutes le chien était complètement endormi et n'avait plus ses réflexes de défense. Il lui fut alors donné 3 fois une dose mortelle de strychnine sans effets appréciables. L'animal dormit 48 heures, il se réveilla et redevint tout à fait normal 20 heures après.

A un troisième chien, il fut donné 8 cgr. de barbiturique par kilogramme et 30 minutes après 4 fois la dose mortelle de strychnine. Cinq minutes après l'animal eut d'assez vives convulsions, sans toutefois que sa vie soit en danger. Finalement le chien s'endormit et se réveilla normalement.

Le quatrième chien reçut 30 cgr. de barbiturique par kgr. Il y eut un laps de temps assez long avant l'injection de strychnine et l'animal mourut par asphyxie, 32 minutes après avoir reçu l'hypnotique.

Le cinquième chien reçut également 30 cgr. de barbiturique par kgr., 10 minutes après sa respiration était défaillante ; il lui fut alors donné 2 fois la dose mortelle de strychnine avec un effet immédiat. Pendant les 24 heures qui ont suivi, cette dose lui fut administrée 4 fois ; le lendemain le chien était normal.

Ces expériences sont évidemment concluantes, mais nous allons voir comment on peut les appliquer à la thérapeutique humaine.

Le Professeur Ide le fait d'une façon fort élégante et intéressante. Nous allons suivre avec lui son raisonnement :

« En toxicologie on distingue la dose *minima mortelle*, qui peut tuer, mais qui tue rarement, et la dose

toujours mortelle, dont aucun animal ne réchappe. La différence entre les deux pour les poisons les plus réguliers est encore de 1:2. En thérapeutique, la minima mortelle est le seuil qu'on ne franchira jamais, et c'est elle qu'il faut connaître. Chez l'homme on doit se baser sur des accidents et des suicides.

« Pour la strychnine, le phénobarbital et même le barbital, les minima mortelles pour l'homme sont assez bien établies : ces chiffres sont intéressants à retenir.

« La minima mortelle de strychnine est de 3 cgr.

« La minima mortelle du phénobarbital (gardénal) et de 1,5 gr.

La minima mortelle du barbital (véronal) est de 3 gr.

Pour ce dernier la zone entre la minima mortelle et la fatale est très large, puisque 15 gr. n'ont pas toujours tué.

« Aussi, beaucoup de sujets qui ont pris 5 ou 7 gr. ont encore guéri spontanément.

« Pour la strychnine, 2 cgr. donneront parfois quelques malaises, mais la dose est encore de toute sécurité.

« Pour le phénobarbital, au-dessous du gramme il n'y a rien à craindre ; la pharmacopée belge a adopté 80 cgr. comme dose maxima pouvant être administrée sans aucune formalité ; or, les pharmacopées sont toujours très prudentes.

« Dès lors on entrevoit comment se présentent les suicides. Le désespéré avale souvent en une fois les

10 comprimés de 50 cgr. de véronal d'un tube commercial, ou bien les 10 comprimés de 10 cgr. de gardénal.

Moins souvent, il double la dose, et on trouve près de lui deux étuis vides. Il connaît la dose franchement soporifique et croit bien que de 10 doses il ne se réveillera plus. Il reçoit facilement un étui en pharmacie ; 2 étuis demandés à la fois exciteraient la défiance du pharmacien.

« Donc, en général, le suicidant n'a pas avalé la dose fatale, il est resté autour de la dose minima mortelle et n'a pas pris 2 fois cette dose.

« S'il a pris un étui de véronal, ce qui est aujourd'hui le plus fréquent, la masse de 10 gros comprimés reste assez longtemps dans l'estomac, et le médecin, averti dans les 2 premières heures, peut les faire vomir. L'injection de 1 cgr. d'apomorphine était jusqu'ici un moyen élégant et pas trop hardi. Cinq minutes après l'injection, le malade vomissait et on cueillait la dizaine de comprimés à peine entamés par les dents et le suc gastrique. Il est vrai qu'on a eu des malheurs avec 5 mgr. d'apomorphine, et le corps médical s'en est laissé effrayer, mais ces malheurs furent exceptionnels. On pourrait, en toute conscience, recourir au centigramme d'apomorphine dans ces rares cas ; car le lavage classique de l'estomac, qu'on recommande dans tout empoisonnement, ne ramènera pas les gros comprimés de véronal.

« Mais le plus souvent le désespéré a avalé son poison le soir et on le trouve dans un sommeil de

plomb le lendemain matin. Le médecin, appelé, arrive 12 heures après l'absorption. Les soupçons sont vite confirmés, car l'étui vide n'est jamais loin du patient.

« Le rôle du médecin est alors des plus faciles : le malade a pris deux tiers de la dose mortelle de gardénal ou de véronal, il a donc dans le corps la dose qui serait préventive pour une dose mortelle ou plusieurs doses mortelles de strychnine. Je n'ai donc rien à craindre de la strychnine.

En supposant l'homme 2 ou 3 fois plus sensible que le chien (ce qui n'est pas d'ailleurs), ce seraient donc près de 10 cgr. de strychnine que ce candidat au suicide pourrait tolérer.

« En général, c'est bien plus facile, d'autant plus qu'on a du temps devant soi.

« Nous avons recommandé il y a 1 an aux médecins belges d'injecter 1 cgr. de nitrate de strychnine par heure, quitte à donner d'emblée 2 cgr. dans les cas exceptionnels.

« Depuis lors des confrères nous ont écrit leur résultat dans des empoisonnements par véronal et par gardénal.

« Les premiers milligrammes de strychnine que le médecin avait sous la main n'ont rien fait ; puis la solution à 1 % étant apportée de la pharmacie, la première injection de 1 cmc. n'a encore rien fait, mais généralement le second centigramme, une heure plus tard, a non seulement coupé la stupeur, mais la malade s'est dressée, s'est mise à parler et à confesser sa tentative, qu'elle regrettera bientôt.

« On ne risque vraiment rien. L'homme semble plus docile que le lapin, qui aux doses de réveil présente les réflexes un peu vifs, avant même qu'il ne se dresse sur son séant.

« Mais il n'est pas rare de voir un animal qui a dans le corps une dose mortelle de gardénal et une dose mortelle de strychnine, grignoter avec entrain la carotte de consolation qu'on lui a offerte : spectacle vraiment impressionnant ! »

Puis M. Ide résume les expériences des auteurs américains d'Indianapolis, MM. Kempf, Mc Callum, Zerfas, qui ont étudié le traitement de l'intoxication strychnique.

Ces auteurs citent 10 cas d'intoxication strychnique volontaires qui, tous, traités par l'amytal, en réchappèrent. Le professeur Ide dit : « C'est magnifique. »

Il semble donc qu'en présence d'un intoxiqué par la strychnine, l'efficacité d'un traitement par un barbiturique soit plus constante que dans le cas inverse. Mais en pratique il est infiniment plus rare ; il est exceptionnel.

Le raisonnement du Professeur Ide se résume donc à ceci : Etant donné que la strychnine est susceptible de rendre inoffensives des doses élevées de Véronal, on peut administrer impunément des quantités très grandes de strychnine, à un sujet ayant dans l'organisme une dose mortelle ou plusieurs fois mortelle de véronal, sans danger de provoquer chez ce sujet des phénomènes d'intoxication strychnique. Et M. Ide préconise de faire chez un sujet, que l'on

voit le plus souvent alors qu'il est dans le coma depuis plusieurs heures, 1 cgr. et même 2 cgr. de strychnine, et de répéter 1 cgr. toutes les heures jusqu'à la sortie du coma. On pourra d'ailleurs accumuler autant de strychnine qu'il faudra pour vaincre la quantité de somnifère ingérée que ces poisons ne touchent « aucun mécanisme essentiel de nos cellules » ; voici ce que dit à ce sujet M. Ide :

« Le spectacle du lapin qui grignote son chou-rave sans paraître influencé par des doses mortelles de strychnine et de barbital qu'il héberge nous suggère d'autres réflexions encore. Il faut bien croire que ces poisons ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos cellules. Si chacun isolément arrive à tuer, c'est vraiment par accident ; et cet accident est surtout l'asphyxie, de part et d'autre, quoique les deux poisons asphyxient par des mécanismes différents. Ils tuent comme l'eau dans laquelle on se noie, comme le coup de stylet qui blesse justement une grosse artère, comme le bouton malencontreux que l'enfant a mal dégluti. Il ne tue pas comme le phosphore et l'arsenic qui font dégénérer tous les protoplasmes. Ils tuent, pour rester en toxicologie, comme la tuscarine qui arrête le cœur mais qui ne fait plus rien sur l'animal atropinisé. Ils tuent vraiment par accident fortuit.

« Et chose curieuse, l'accident est de part et d'autre dans le système nerveux central ; et on peut conclure que ni la strychnine ni les barbitals n'ont lésé aucun centre nerveux précieux. Sans cela, cette femme qui était dans le coma, il y a 15 minutes, et qui se remet

à causer après l'injection de strychnine, serait encore bien malade ou aberrante. Pour les « barbitals » nous comprenons qu'ils puissent agir spécialement sur un centre moteur ou conscient sans importance pour le reste du cerveau. Pour la strychnine qui attaque beaucoup de substance grise c'est vraiment étonnant : et un narcotique qui paraît cérébral arrive à couper les effets d'un convulsif surtout médullaire.

« C'est là une constatation surprenante qui aboutira à modifier encore nos conceptions trop simplistes sur ces poisons ».

Donc, d'après Ide, une grande quantité de véronal ne donne aucune lésion du cerveau, et si le sujet meurt ce sera par « accident fortuit ». Il faut donc éviter l'accident fortuit, qui est, le plus souvent, l'asphyxie. Pour le prévenir, on injectera l'antidote et on cherchera à atteindre le plus vite possible la dose optima qui neutralisera l'effet de l'hypnotique ingéré.

Et M. Ide termine son article en concluant :

« On ne peut plus laisser mourir des suicidants au gardénal, véronal, ou autres barbituriques ; les doses successives de strychnine doivent réveiller au moins une respiration suffisante.

« On doit combattre l'empoisonnement à la strychnine par les antispasmodiques qui ont fait leurs preuves : les barbituriques. »

Quel optimisme ! Pour lui ces deux poisons, qui ont, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les mêmes affinités au lieu d'ajouter leurs effets toxiques et nocifs, se rendent mutuellement bienfaisants.

Et en présence d'une intoxication soit barbiturique, soit strychnique, une seule conduite s'impose : administrer immédiatement l'antidote aux doses suffisantes : « Ne pas le faire, dit-il, serait un crime ».

Tels sont les faits que l'éminent professeur de pharmacodynamie de Louvain a voulu faire connaître par cet article retentissant, et venant d'un homme aussi autorisé que lui, ils ne pouvaient qu'être pris en considération.

Mais l'antidotisme barbiturique-strychnine est-il aussi complet et suffit-il d'injecter l'antidote au cours d'une intoxication pour voir immédiatement les symptômes régresser comme le dit M. Ide ?

De prime abord, il paraît très curieux, et M. Ide en fait la remarque, que des hypnotiques agissant sur l'encéphale, soient des antidotes d'un poison ayant son action élective sur la moelle épinière. *Cette remarque nous prouve bien la grande complexité des réactions des différents médicaments dans les cellules vivantes de notre organisme, et combien il est difficile d'en préciser le mécanisme et le processus.*

Or est-ce bien un cas d'antidotisme que le cas barbiturique-strychnine ? Ne serait-ce pas plutôt un cas d'antagonisme ? Le mécanisme de ces 2 phénomènes est assez différent.

Voici la définition qu'en donne le Professeur Zunz de Bruxelles :

« L'antidotisme empêche l'éclosion des phénomènes pharmacodynamiques non désirés ou toxiques en s'attaquant au médicament, ou autrement dit tend à

empêcher l'arrivée des composés nocifs à leur lieu d'action élective. Tandis que l'antagonisme, au contraire, agit sur certains organes ou appareils en sens opposé du médicament administré ; ou autrement dit les médicaments neutralisent leurs effets par une action inverse ».

Et il ajoute « si l'on veut lutter contre un empoisonnement strychnique, par exemple, avec des médicaments à action antagoniste, on devra employer l'hydrate de chlôral, le chloroforme, ou d'autres substances analogues qui diminuent l'excitabilité réflexe de la moelle, et qui exercent par conséquent sur les organes excités par la strychnine une action diamétralement opposée ».

Et une observation publiée par MM. Stalberg et Davidson, en juillet 1933 viendrait confirmer l'opinion du Professeur Zunz. Il s'agissait d'une intoxication strychnique provoquée par l'absorption de 10 cgr. d'alkaloïde, et traitée par des injections intra-veineuses d'amytal. Ces injections provoquèrent une sédation remarquable, mais il fallut recourir à l'anesthésie générale pour obtenir la guérison.

Il est évident que l'anesthésie générale et l'amytal ont agi par le même mécanisme et que leurs effets se sont ajoutés pour triompher de l'action de la strychnine, par une action diamétralement opposée.

Or, l'action des barbituriques est tout à fait comparable à celle du chloroforme. C'est par leur *pouvoir hypnotique*, c'est-à-dire *en provoquant un sommeil profond* qu'ils amènent une sédation des centres nerveux

et combattent ainsi vigoureusement l'action convulsivante et stimulante de la strychnine. Comme on le conçoit bien, la réciproque est vraie, et la strychnine luttera de même contre les accidents aigus au cours d'une intoxication par ces hypnotiques.

Comme on le voit c'est bien un phénomène d'antagonisme qui dresse l'un contre l'autre les barbituriques d'une part, et la strychnine d'autre part. Mais ce *pouvoir antagoniste* peut être dérouté et devenir *éminemment variable* par une foule de facteurs, ce qui explique en grande partie les *échecs* de cette thérapeutique ; *échecs* qui ne devraient pas avoir lieu si les médicaments se neutralisaient eux-mêmes, c'est-à-dire s'ils étaient de *véritables antidotes*.

Mais reprenons les expériences des américains Haggard et Greenberg, qui vont nous montrer la réalité de cet antagonisme, et aussi les facteurs qui vont intervenir pour modifier la marche de ce mécanisme et le rendre inopérant.

Leur premier chien qui reçut plusieurs doses mortelles de strychnine, et aussitôt après des doses proportionnellement toxiques de barbital, n'eut pas de convulsions. Dans ce cas les deux toxiques, arrivant en même temps sur les centres nerveux, ont agi en sens inverse et l'animal n'a rien senti.

Le quatrième chien qui reçut un barbiturique mourut par asphyxie parce que l'injection de la strychnine fut faite longtemps après l'administration de l'hypnotique.

Dans ce cas il n'est pas niable que l'action anta-

goniste de la strychnine se soit fait sentir, mais elle n'a pas été suffisante pour annihiler l'action dépressive de l'hypnotique qui imprègne déjà fortement les protoplasmes cellulaires. La strychnine est arrivée trop tard pour que l'action antagoniste soit efficace.

Ces 2 expériences prouvent qu'indiscutablement *l'action antagoniste n'est vraiment efficace que si l'administration des 2 produits se fait sans écart de temps appréciable entre les deux.*

L'expérience faite sur le cinquième chien ne fait que renforcer cette opinion.

Il reçut d'abord l'hypnotique, et la strychnine ne lui fut donnée qu'au moment précis où sa respiration devenait faible. L'animal fut sauvé, mais son coma fut long, et l'on fut obligé de répéter dans les 24 heures plusieurs fois des doses massives de l'alkaloïde.

Nous voyons donc combien ce facteur temps est important. Il est certain qu'on aura d'autant plus de chances de sortir plus rapidement du coma un intoxiqué, que ses centres nerveux auront été moins imprégnés par le poison jusqu'à l'injection de l'antagoniste.

Enfin nous attirerons tout particulièrement l'attention sur cette dernière expérience. Un chien, ayant reçu 8 cgr. de barbital par kilog et 30 minutes après une dose 4 fois mortelle de strychnine, eut 5 minutes après de très vives convulsions, sans toutefois que sa vie soit en danger.

Dans ce cas l'antagonisme a péché par défaut. Car la dose de strychnine n'était pas trop élevée, elle

était rigoureusement proportionnelle à la dose de l'hypnotique donné. Il faut admettre alors, ou bien que l'animal était particulièrement sensible à la strychnine, ou bien qu'il était très résistant à l'action du barbiturique, ou bien que *l'antagonisme n'a pas joué pour une raison biologique inconnue*.

Nous voyons donc que l'antagonisme barbituriques-strychnine n'est pas constant. Et des phénomènes d'intoxication strychnique, survenant chez un chien à qui furent administrées des doses parfaitement connues d'un hypnotique connu, puis après un laps de temps connu, des doses proportionnellement toxiques de strychnine, prouvent combien doit être prudente l'injection de strychnine au cours d'un coma barbiturique.

Le médecin ignore en effet presque toujours la quantité de l'hypnotique ingéré, le temps qui s'est écoulé depuis l'absorption et la nature du produit employé. Enfin ce que le médecin ignorera *toujours* lorsqu'il sera appelé auprès d'un de ces malades, et nous insistons beaucoup sur ce fait, c'est la sensibilité du sujet aux toxiques. Car il est indiscutable que le terrain, sur lequel vont agir ces poisons, influe énormément sur leurs effets, et fausse complètement les résultats que l'on attend d'eux. C'est ce qui semble s'être produit dans la dernière expérience des américains que nous avons citée.

En résumé, les expériences retentissantes des américains Haggard et Greenberg, dont les résultats furent répandus en Europe par le Professeur Ide,

permettent de dire : que des sujets fortement intoxiqués avec des dérivés de l'acide barbiturique supportent des doses massives de strychnine, et inversement. Il y a là un cas très intéressant d'antagonisme. Mais, comme nous venons de le voir, cet antagonisme n'est efficace que si un certain nombre de facteurs se trouvent rassemblés pour réaliser la condition optima grâce à laquelle ce mécanisme pharmacodynamique pourra fonctionner. Or, dans la pratique courante, l'ensemble des facteurs nécessaires à former la condition optima, pour que cet antagonisme agisse avec efficacité pour le malade, est très difficile à obtenir. Nous concluons en disant que cette thérapeutique nouvelle basée sur l'antagonisme des 2 produits n'est pas irréalisable, certes, mais excessivement délicate à conduire. Et nous allons voir en étudiant les différentes observations que nous rapportons, avec quelle attention de tous les instants le médecin devra suivre son malade ; et combien il sera utile d'associer le traitement classique, qui le plus souvent empêchera un accident fortuit de survenir au cours des intoxications aiguës par véronalides, au traitement nouveau, qui par son antagonisme seul, n'arriverait pas à conjurer une issue fatale.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous allons rapidement, avant de rapporter nos observations, résumer celles qui ont été publiées à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris : la première fut celle de Mme Bertrand-Fontaine et A. Claass. Il s'agissait d'une jeune fille de 21 ans qui avait absorbé une dose massive de véronal (17 gr., dose confirmée au réveil). Elle fut trouvée 10 heures après dans un coma profond, il lui fut fait un lavage d'estomac qui ramena un peu de liquide clair et c'est tout, c'est alors que l'on commença le traitement strychnique soit à la douzième heure du coma, on associa au traitement strychnique des injections régulières d'huile camphrée et de sérum glucosé. Vingt-quatre heures après le début du traitement l'état était devenu très grave et de grosses doses d'huile camphrée et de coramine sont pratiquées. Peu à peu la malade sortit du coma après avoir reçu en 64 heures 39 cgr. de strychnine sans avoir présenté aucun signe d'intoxication strychnique.

Cette observation montre bien la grande résistance des intoxiqués par les barbituriques à la strychnine ; elle montre également l'utilité du traitement classique qui a été dans ce cas un adjuvant indispensable au traitement strychnique.

Puis M. Marcel Brulé rapporte le cas d'une malade qui avait ingéré 5 gr. de gardenal, le traitement ne fut institué qu'à la dix-septième heure du coma à la cadence de 1 cgr. toutes les 2 heures; dès le quinzième centigramme l'amélioration commençait, il ne fut administré aucun toni-cardiaque mais seulement du sérum glucosé et salé. L'état d'hypnose dura 4 jours et la dose totale de strychnine fut de 46 cgr.

C'est là évidemment un succès indiscutable de l'antagonisme barbituriques-strychnine.

MM. Etienne-Bernard et Leroux-Robert rapportent le cas d'une femme de 32 ans qui s'empoisonna avec une dose massive de gardénal. La malade était dans le coma le plus complet lorsqu'elle fut examinée, la température était à 40°6. Le traitement strychnique ne fut institué que 24 heures après le début du coma et malgré une injection faite toutes les heures, avec 1 cgr. de strychnine, la malade mourut.

De cette observation nous retiendrons plusieurs faits :

- 1° il semble que la malade était particulièrement sensible à ce toxique, car le coma s'est présenté d'emblée comme très grave (température à 40°6, cyanose, tachycardie, œdème pulmonaire);
- 2° il n'est pas niable que le traitement strychnique a été institué trop tard et peut-être aussi trop lentement comme le font remarquer les auteurs.

Ceci prouve bien que l'antagonisme barbituriques-strychnine ne fonctionne que dans certaines conditions bien définies et qu'il est inefficace lorsque ces conditions ne se trouvent pas réunies, ce que l'on voit le plus souvent dans la pratique courante.

MM. Jean Paraf, Jean Delay et Claude Macrez publient une observation nous montrant les accidents qui peuvent survenir au cours du traitement strychnique.

« Il s'agit, en somme, d'un homme ayant absorbé une quantité importante de toxiques, amené à l'hôpital dans un état semi-comateux qui ira en s'accroissant. A la quinzième heure de cet état nous injectons progressivement des doses qui paraissent actuellement bien faibles de strychnine, et cependant l'injection de 1 cgr. (23 mgr. en tout) déclenche une crise tétanique fort dramatique qui ne tire pas cependant le malade de son coma. Au bout de 72 heures le malade sort guéri de sa double intoxication barbiturique et strychnique.

MM. Louis Ramond et Jean Delay rapportent également « un cas d'intoxication par le véronal terminé par la mort en 3 jours sans que le malade soit à un seul moment sorti de son coma malgré l'injection dans ses veines d'une dose totale de 62 cgr. de strychnine et l'apparition à deux reprises des signes d'intoxication par la strychnine ».

Ces observations nous prouvent que non seulement l'antagonisme barbituriques-strychnine peut se trouver en défaut, mais aussi que des sujets suppor-

tant mal une intoxication par un hypnotique, supporteront mal comme traitement une autre intoxication, fut-elle à action opposée ; car ici intervient la grosse question du terrain. Et au cours du traitement le fait de voir *survenir simultanément des signes d'intoxication barbiturique et d'intolérance strychnique* montre que *l'antagonisme de ces deux produits est soumis à des lois biologiques que nous ne connaissons pas encore.*

Enfin les auteurs soulignent les heureux effets des injections intra-véineuses de coramine contre les accidents barbituriques et strychniques.

MM. Ch. Flandin et Jean Bernard publient 1 cas d'intoxication barbiturique mortelle malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en 67 heures. C'était un coma particulièrement grave d'emblée et dont le traitement ne fut institué que 27 heures après son début. La *strychnine semble impuissante* lorsque *les centres nerveux sont fortement imprégnés par l'hypnotique.*

MM. Laignel-Lavastine et Stéphane Bidou par contre publient un cas heureux de guérison. Il s'agissait d'une jeune femme de 24 ans qui avait absorbé 1 gr. de dial ; le traitement fut commencé à la quatrième heure du coma qui n'était pas très profond.

En somme il s'agissait d'un sujet jeune, non taré, ayant avalé une faible dose de toxique, et à qui le traitement fut instauré très précocement ; c'est dire que tous les éléments nécessaires à une évolution vers une issue favorable se trouvaient réunis.

**Observations que nous devons
à l'obligeance de M. le D^r Laederich.**

OBSERVATION I.

M. B..., âgé de 21 ans, entre dans le service le 31 janvier 1933 pour intoxication au véronal. Il aurait vomé presque aussitôt, et il n'est pas dans le coma. Ses réflexes sont normaux ; le cœur est normal, le pouls bien frappé est régulier, la tension artérielle est de 11-7. La respiration est profonde mais régulière.

Il lui a été fait un lavage d'estomac à la suite duquel il lui fut administré un lavement purgatif. Le cœur fut soutenu par des injections d'huile camphrée et de spartéine.

Le malade sortit quelques jours après en parfaite santé.

OBSERVATION II.

M. P..., âgé de 21 ans entre à l'hôpital, le 30 mai 1933. Il n'est pas dans un coma très profond, car il répond aux excitations extérieures par des mouvements. Le faciès est normal, les pupilles, en myosis, réagissent à la lumière, les réflexes tendineux sont normaux et on ne trouve pas de signe de Babinski. La tension artérielle est à 12-8, le pouls bien frappé est à 76 ; la température est normale.

On fait un lavage d'estomac et dans le liquide retiré on trouve du luminal. Au bout de trois jours la guérison est complète.

OBSERVATION III.

M^{lle} J..., âgée de 27 ans absorbe le 30 mai 1933 huit comprimés de véronal, elle est trouvée endormie dans sa chambre et amenée à l'hôpital. On lui fait un lavage d'estomac et de l'huile camphrée ; le lendemain elle s'est éveillée.

OBSERVATION IV.

M^{me} M..., âgée de 25 ans entre le 1^{er} juillet 1933 à l'hôpital après avoir pris à midi 26 comprimés de gardénal, sans qu'il soit possible de connaître la dose exacte. Elle n'était pas toutefois dans un coma très profond, ses réflexes étaient conservés et l'examen de ses différents appareils ne montrait rien d'anormal, la tension artérielle était de 11-7 et les urines atteignaient le volume de 500 à 1.000 cme. par jour. Elle eut des vomissements abondants et des nausées persistantes.

On lui fit une piqûre de caféine chaque jour du 4 au 10 juillet et le 12 elle sortait complètement guérie.

OBSERVATION V.

M^{lle} L..., âgée de 28 ans 1/2 entre le 16 juillet 1933 dans le service après avoir absorbé une quantité inconnue de véronal. Elle n'était pas dans le coma, l'examen de la malade est négatif, la température est à 36°5, la tension artérielle est à 13-9. On lui fait un lavage d'estomac et une injection d'huile camphrée, la malade sort le lendemain sur sa demande.

OBSERVATION VI.

M^{lle} V..., âgée de 25 ans se plaignait de maux de tête avant de s'endormir le 24 septembre 1933, après une nuit normale elle s'endormit vers 13 heures le 25 et c'est dans un sommeil profond qu'elle est amenée à l'hôpital, sans qu'on put savoir quel était l'hypnotique ingéré. A l'examen on constate que les réflexes sont conservés et que tous les appareils fonctionnent normalement.

Il lui a été fait le 25 un lavage d'estomac, une piqûre de solucamphre et une piqûre de caféine. La température n'a pas dépassé 37°5, l'urée dans le sang était de 0 cgr. 23 le 27 septembre et elle sortit le 3 octobre complètement guérie.

Cette série d'observations, ne concernant que des intoxications légères, n'entraînant aucune localisation viscérale ou cutanée, montre que non seulement ces cas évoluent vers une guérison rapide et complète, mais aussi que le traitement classique est suffisamment efficace. Le traitement strychnique nous paraît ici tout à fait inutile et même dangereux.

Nous pensons donc qu'en présence d'une intoxication légère avec coma très léger, sans qu'aucun autre symptôme viscéral, cutané ou thermique n'apparaisse, on doit appliquer le traitement classique seul. Mais si le coma semble plus profond, si l'intoxication a une allure sérieuse, sans être grave cependant, nous pensons qu'il faut faire des injections de strychnine, sans négliger toutefois d'y associer le traitement classique comme traitement adjuvant

dont l'action n'est pas discutable contre les accidents fortuits.

OBSERVATION VII.

M^{me} R..., âgée de 38 ans, entre à l'hôpital le 14 août 1933, dans un coma qui n'est pas très profond. Les réflexes sont conservés, la respiration est régulière, le cœur est normal de même que la tension artérielle et le pouls est régulier ; mais fait important la température est à 38°. On ignore l'hypnotique employé et la dose ingérée.

Il lui a été fait un lavage d'estomac, deux piqûres de caféine, trois de solucamphre en même temps qu'il lui fut administré du sérum physiologique par voie sous-cutanée et par voie rectale. Le lendemain la malade mourait en hyperthermie (41°) sans aucun autre symptôme de localisation viscérale.

Nous ferons remarquer à propos de cette observation la marche rapide de l'évolution concordant avec l'hyperthermie, symptôme sur lequel nous avons beaucoup insisté et dont nous avons souligné la gravité.

Le traitement strychnique n'a pas été institué, mais s'il l'avait été l'évolution aurait-elle été changée ? Il est bien difficile de le dire.

OBSERVATION VIII.

M^{lle} B..., entre dans le service le 21 novembre 1933 ayant absorbé une certaine quantité de véronal. Le coma

n'est pas grave, les pupilles réagissent à la lumière, les réflexes persistent mais sont affaiblis ; la respiration est normale, le pouls est régulier, la tension artérielle est de 8-4, le volume des urines s'élève à 500 cmc.

Il lui a été fait 10 mgr. de strychnine entre 4 heures et 8 heures.

Le lendemain la malade s'est éveillée, sa tension était montée à 10-6 et le volume des urines dépassait 2.000 cmc.

Il s'agissait d'une intoxication particulièrement bénigne qui ne pouvait pas mettre les jours de la malade en danger.

OBSERVATION IX.

M. R..., âgée de 37 ans entre dans le service le 27 octobre 1933, il est dans le coma le plus complet ; d'après son médecin il aurait avalé il y a quelques heures quarante (40) comprimés de 0 cgr. 10 de gardénal.

Le facies n'est ni pâle ni vultueux, les pupilles moyennement dilatées réagissent à la lumière ; les réflexes tendineux sont abolis aux membres inférieurs, il n'y a pas de signe de Babinski ; le sujet cependant réagit lorsqu'on le pince vigoureusement. Les bruits du cœur sont bien frappés, le pouls est bon, mais rapide : 96 pulsations. La température est de 36°5 ; la respiration est régulière du type abdominal, le foie ne déborde pas le rebord costal, les urines sont très peu abondantes et foncées.

Le traitement strychnique fut alors institué, il commença le 27 octobre à 21 heures par la dose de 1 mgr. qui

fut répétée deux heures après ; puis on poursuivit le traitement à la cadence de *un centigramme* toutes les deux heures jusqu'au 29 octobre à 21 heures, soit exactement 48 heures. Au cours de ce traitement il fut fait également au malade quelques piqûres d'huile camphrée.

Le taux des urines qui était au-dessous de 500 cmc. passa à 1.000 cmc., la tension artérielle passa de 9,5-6 à 10,5-7 et le pouls descendit de 96 à 76 pulsations à la minute. Le malade en outre ne présenta aucun signe de localisation viscérale qui put faire supposer l'imminence d'un accident fortuit : et surtout, fait important, aucun signe d'intolérance strychnique. Il guérit complètement au bout de quelques jours.

Nous dirons à propos de cette observation que la réussite du traitement strychnique est tout à fait normale, puisqu'il fut institué précocement, alors qu'on connaissait parfaitement la qualité et la quantité de l'hypnotique ingéré : et que le terrain s'est montré particulièrement favorable à supporter l'intoxication barbiturique d'une part, et le traitement strychnique d'autre part.

OBSERVATION X.

M. S..., âgé de 35 ans, entre à l'hôpital le 2 décembre 1933. Il a absorbé une certaine quantité de gardénal mais il lui fut fait un lavage d'estomac deux heures après l'ingestion de sorte qu'à son arrivée il est profondément endormi et non dans le coma. L'examen montre que tous ses appa-

reils fonctionnent normalement et tous ses réflexes sont conservés.

On lui fit cependant :

Le 2 décembre. — 3 egr. de strychnine.

Le 3 décembre. — 2 egr. de strychnine.

Le 4 décembre. — 2 egr. de strychnine.

Et 3 jours après le malade était complètement guéri. C'est un cas bénin qui, même sans strychnine, évoluerait vers la guérison.

OBSERVATION XI.

Il s'agit d'un malade de 39 ans qui arrive dans le service à 11 heures dans le coma le plus complet ; les réflexes tendineux, pupillaires et cornéen sont abolis : le myosis est très marqué. A l'examen le cœur est normal, les bruits sont bien frappés et le pouls est régulier, la tension artérielle est de 14-7 ; la respiration est régulière mais profonde, il n'y a pas de température.

Ce malade aurait pris trois tubes de véronal, mais on ignore absolument l'heure de l'ingestion.

Le traitement fut le suivant : *deux centigrammes* de strychnine par voie sous-cutanée à 11 heures et $1/4$ qui n'amènent aucune modification dans l'état du malade ; *trois centigrammes* par voie *intra-veineuse à midi*, qui produisent une légère amélioration du myosis, mais aucun changement du côté des réflexes ; *deux centigrammes intra-veineux à une heure*.

Malgré 7 egr. de strychnine administrés en deux heures,

sans que le sujet ne manifestât de signe d'intolérance strychnique, la mort survint une demi-heure après la dernière injection de strychnine.

Il devait y avoir très longtemps que le malade avait ingéré son hypnotique étant donné la gravité de son coma ; et il est arrivé à l'hôpital à la dernière phase comateuse contre laquelle aucune thérapeutique ne peut plus lutter.

Nous tirons de cette observation l'enseignement suivant : l'action antagoniste de la strychnine dans les intoxications barbituriques est nulle lorsqu'elle est mise en œuvre à la période terminale d'un coma, c'est-à-dire lorsque les centres nerveux sont trop imprégnés par l'hypnotique.

Observations personnelles.

OBSERVATION I.

M^{lle} G..., âgée de 16 ans, a pris deux tubes complets de comprimés de gardénal à 10 cgr. Nous l'avons examinée une heure 1/4 après sa tentative de suicide. Elle était au lit, les membres inertes, mais elle ouvrait les yeux lors des interrogations énergiques. Le coma n'était pas complet, elle réagissait aux piqûres et aux pincements vigoureux. Les réflexes tendineux étaient affaiblis, le réflexe cornéen persistait. Les pupilles étaient égales et régulières on ne constatait ni myosis ni mydriase, elle réagissait à la lumière. A l'examen général on ne constate aucune modification viscérale, les bruits du cœur sont bien frappés, le

pouls est à 80 et la tension artérielle est de 13-8. Le foie n'était pas augmenté de volume. Les urines recueillies par sondage ne contenaient ni sucre ni albumine.

Nous avons pratiqué un lavage d'estomac à la suite duquel nous avons fait 1 cgr. d'apomorphine, en surveillant le cœur et la tension artérielle soutenus par des injections d'huile camphrée et de spartéine.

Au bout de douze heures la malade revenait complètement à elle, et le lendemain elle ne présentait pas le moindre signe cutané ou viscéral d'intoxication barbiturique. Sa température resta normale.

C'est là le type de la petite intoxication pour laquelle les moyens de thérapeutique classiques semblent amplement suffisants.

OBSERVATION II.

M. B..., âgé de 36 ans, était dans le coma le plus complet lorsque nous l'avons vu : perte de la motricité et de la conscience. On trouve tous les signes classiques du coma sans trouver de signe de localisation, c'est le type du coma toxique.

L'entourage permet d'apprendre qu'une dose importante de véronal a été absorbée mais sans pouvoir la préciser même approximativement, ni en fixer l'heure. Cependant nous apprenons qu'il s'agit en outre d'un sujet éthylique et qui est en traitement depuis plusieurs années pour la syphilis.

A l'examen on note une respiration ample mais irrégu-

lière dans son rythme, dans sa fréquence, ce n'est pas cependant le type de Cheynes-Stokes, les bruits du cœur sont sourds, le premier très mal perçu le second plus net, la tension artérielle est de 11-8, le pouls est petit mais régulier. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. On note du subictère des conjonctives. Les urines, recueillies par sondage, ne contiennent ni sucre ni albumine. La température est à 38°. Le système nerveux ne révèle rien de spécial sinon une inégalité pupillaire et une légère mydriase.

En dehors du lavage d'estomac et du traitement tonocardiaque classique : ouabaine intra-veineuse, huile camphrée, spartéine ; on institue le traitement strychnique. On fait une injection de 1 cgr. toutes les heures mais on ne note aucune modification dans la tonicité musculaire ni dans la réaction pupillaire.

A la cinquième heure la respiration s'embarrasse, devient stertoreuse, le pouls est à 140, mal frappé, irrégulier ; la tension artérielle est à 10-8. Les extrémités se refroidissent et se cyanosent, deux heures après le malade meurt de cette grande intoxication barbiturique.

Nous retiendrons de cette observation que le sujet était un taré : syphilis et éthylisme avaient lésé ses viscères et principalement son foie qui n'a pu jouer son rôle antitoxique.

Nous soulignerons également que l'on ignorait complètement le temps qui s'était écoulé entre l'absorption du toxique et le début du traitement, et aussi la dose de l'hypnotique ingéré.

OBSERVATION III.

M^{me} M..., 25 ans, a absorbé 30 comprimés de 50 cgr. de véronal, nous l'examinons 2 h. 30 plus tard en plein coma, et nous ne trouvons aucune tare viscérale. La température est à 37°5.

Nous instituons le traitement strychnique après lavage d'estomac : 1 cgr. intra-veineux toutes les heures et nous y associons la coramine, 2 cmc. intra-veineux toutes les deux heures.

Au bout de dix heures les signes du coma s'estompent, la malade s'agite légèrement. Les injections de strychnine sont alors suspendues, ainsi que celles de coramine. La malade est revue trois jours plus tard, elle ne présente que de la fatigue, de l'asthénie et de l'obnubilation qui ont disparu au bout de 48 heures.

Il est difficile de dire dans ce cas quelle fut l'action respective de la strychnine et de la coramine, on ne peut que juger le résultat extrêmement favorable. Peut-être l'eût-il été par l'emploi de l'un des 2 médicaments, nous ne savons le dire.

OBSERVATION IV.

M^{lle} P..., âgée de 31 ans a pris une dose inconnue de gardénal. A l'examen nous la trouvons dans le coma mais on ne sait pas depuis combien de temps. La respiration est normale, les bruits du cœur sont normaux, la tension artérielle est de 15-8.

Nous pratiquons un lavage d'estomac qui ne ramène presque rien à la suite duquel nous instituons le traitement strychnique à raison de 1 cgr. toutes les heures ; au bout de dix heures les signes de coma commencent à s'amender, il n'est plus fait alors que 1 cgr. toutes les trois heures ; et nous nous arrêtons à la dose de 14 cgr. Le cœur est soutenu par du solucamphre et de la caféine. Le résultat est très heureux mais la malade reste profondément obnubilée pendant 2 à 3 jours, elle resta dans un état vertigineux qui disparut au bout d'une huitaine de jours.

Nous n'avons eu aucun renseignement sur la dose du toxique ingéré, ni sur le temps qui s'est écoulé entre l'ingestion et le début du traitement. Néanmoins il semble que dans ce cas l'intoxication était importante et que le traitement strychnique se soit montré particulièrement efficace. Mais il n'existait aucune tare organique et le terrain était particulièrement apte à supporter une forte intoxication.

ÉLÉMENTS DE PRONOSTIC DES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

D'après l'étude des symptômes du coma barbiturique et d'après les observations que nous avons rapportées, qui nous ont montré la gravité d'une telle intoxication, nous allons faire maintenant un résumé des éléments qui permettraient de porter un pronostic ; chose toujours extrêmement délicate, car on les ignore souvent.

Quatre éléments essentiels commandent à l'évolution de ces intoxications, ce sont : la dose de l'hypnotique ingéré, le terrain sur lequel évolue le médicament, le temps qui s'est écoulé avant le début du traitement et enfin la température.

a) DOSE DU TOXIQUE ABSORBÉ. — Il est évident que si le sujet n'a absorbé que 1 gr. ou 2, le pronostic est excellent. Le malade est dans ce cas soumis à un sommeil profond, qui ne peut mettre sa vie en danger. Mais si la dose est beaucoup plus forte elle provoque le coma avec tous les accidents qui peuvent survenir, et le pronostic, comme on le conçoit, est des plus réservé.

b) TERRAIN. — Le terrain où va évoluer le médicament est l'élément capital qui conduit le pronostic.

D'abord l'âge du malade intervient, les statistiques montrent en effet que les individus jeunes supportent beaucoup mieux l'intoxication barbiturique que les individus âgés. Mais il y a des exceptions. Bien autrement important est l'état de santé antérieur du malade. Et ici nous insisterons d'une façon toute spéciale sur l'état du foie. Celui ci, en effet, joue dans notre organisme un rôle antitoxique général très important, comme l'a démontré le Professeur Roger.

M. Trémollières rapporte l'observation d'un cas de barbiturisme suraigu, où à l'autopsie il fut trouvé 1 gr. 36 de l'hypnotique dans le foie, alors qu'il n'y en avait point dans le cerveau, le bulbe et la moelle. Ces résultats ne concordent pas avec les expériences de MM. Fabre et Fredet dant nous avons parlé au cours de l'étude des propriétés pharmacodynamiques des barbituriques ; mais cette divergence ne modifie en rien nos conceptions sur le rôle antitoxique du foie. M. Trémollières d'ailleurs dit bien que :

« Cette divergence tient à la dose du toxique administré, qu'il conviendrait toujours de rapporter au kilogramme d'animal. Tout se passe, semble-t-il, comme si le foie était capable de fixer les composés barbituriques jusqu'à une certaine dose limite, imparfaitement déterminée et peut être variable d'un sujet à l'autre, au delà de laquelle ils passeraient dans le sang sans subir de transformation chimique. »

Dès lors on se rend compte que, d'après les expé-

riences de MM. Fabre et Fredet et l'observation de M. Trémollières, le rôle antitoxique de la glande hépatique existe. Cette glande agissant comme un véritable réservoir de sûreté contre l'intoxication ; mais ce rôle antitoxique n'est pas toujours constant.

Nous avons déjà souligné en étudiant la strychnine le rôle du foie dans la fixation et l'élimination de ce poison. Ce qui permet de dire avec M. Trémollières : « Ainsi se vérifie la notion capitale, établie expérimentalement par le Professeur G.-H. Roger, que cet organe exerce une action prépondérante dans les intoxications ; et il est intéressant de retrouver ici, à propos du barbiturisme, les liens qui unissent dans leur altération, les deux fonctions antitoxique et glycogénique du foie. »

Mais ce pouvoir antitoxique est éminemment variable. Certains sujets supporteront des doses beaucoup plus fortes de toxiques que d'autres ; on dit alors qu'ils sont plus résistants à ces poisons que les autres. Aussi ne faut-il pas chercher l'explication de cette résistance dans le fait que la glande hépatique a un pouvoir antitoxique, une sorte d'affinité pour cette fonction, infiniment plus forte chez certaines personnes que chez d'autres. L'on trouve parfois des variations de cette fonction chez des individus sains, à plus forte raison les trouvera-t-on chez des hépatiques, c'est-à-dire chez des individus dont le parenchyme de cette glande a perdu ses principales qualités. Et l'on voit alors combien il sera difficile de lutter contre une intoxication par une autre intoxication,

fut-elle fortement antagoniste, chez des sujets dont le parenchyme hépatique est malade. Car il est bien évident qu'un intoxiqué au véronal, par exemple, qui, bien que n'en n'ayant pas absorbé une forte dose, sera dans un coma profond du fait que son foie n'a pas joué son rôle antitoxique en retenant une partie du poison, supportera difficilement des doses massives de strychnine. Ceci pour 2 raisons : le mauvais état de son foie, la dose relativement faible de véronal absorbé.

Au contraire un sujet, dont la glande hépatique possède tout son pouvoir antitoxique, supportera facilement une forte dose d'hypnotique, et par conséquent ne sera pas dans un coma profond. Et alors à ce malade, qui laisserait croire qu'il n'a absorbé qu'une faible dose de toxique, on n'osera pas faire les doses suffisantes de strychnine. Or il les supporterait parfaitement parce qu'il a son foie en bon état et qu'il a une dose d'hypnotique suffisante dans l'organisme.

On voit ici combien il est important de connaître la dose exacte de l'hypnotique employé.

Bien moins importante est l'activité rénale au cours de ces intoxications. Il est certain que l'élimination se fera d'autant moins facilement que le parenchyme rénal sera malade, mais ceci n'a qu'une importance relative, car comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent le rythme d'élimination est indépendant de la diurèse.

Enfin notons comme dernier élément influençant le terrain : le phénomène d'accoutumance, que l'on

voit très fréquemment chez les toxicomanes. C'est un élément favorable au cours d'une intoxication aiguë qui évolue alors le plus souvent d'une façon rapide vers la guérison.

c) LA TEMPÉRATURE. — Nous avons vu au cours de l'étude des symptômes que la température s'élevait vers le deuxième jour et qu'elle redescendait ensuite en 2 ou 3 jours, en même temps que le coma régressait. Si au contraire elle demeurait en plateau autour de 40° et 41° on était en présence d'un cas particulièrement grave.

D'après les communications de MM. Jacquet et Delarue, puis de M. Gilbert Dreyfus et enfin de M. Paul Jacquet il existerait bien une fièvre barbiturique qui, non seulement serait un élément de diagnostic en l'absence de tout autre anamnestique, mais aussi un élément précieux de pronostic.

C'est pourquoi nous insistons sur la nécessité de suivre la courbe thermique, si celle-ci devient progressivement croissante et reste en plateau, on pourra dès lors penser qu'on est en présence d'une forte intoxication et que par conséquent une forte dose d'hypnotique a été absorbée. Ce renseignement sera d'une grande utilité, dans les cas où l'on ne connaîtra pas la dose, pour servir de base à un traitement strychnique intensif.

d) TEMPS QUI S'EST ÉCOULÉ AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT. — Nous avons déjà, au cours d'un chapitre précédent, longuement insisté sur l'importance du

facteur *temps*, en étudiant les expériences des américains, et les observations que nous rapportons ne font que renforcer cette opinion. Au cours d'une forte intoxication barbiturique il faut avant tout prévenir le coma afin d'éviter tous les accidents forfuits qui peuvent alors survenir. Or il est évident que le traitement aura d'autant plus de chance de prévenir le coma qu'il sera fait plus précocement. *Lorsque l'on voit le malade dans le coma profond, le traitement paraît absolument inactif, impuissant à le faire évoluer vers la guérison* ; de toute façon il sera *d'autant plus actif* que les centres nerveux *seront moins imprégnés* de l'hypnotique, et que l'organisme sera plus fort pour lutter contre les infections, c'est-à-dire moins sujet aux accidents forfuits.

Nous attirerons particulièrement l'attention en terminant, sur le fait que le médecin ignore en général l'un ou l'ensemble des éléments qui guident la marche à suivre dans l'intoxication barbiturique ; de sorte qu'il n'agit jamais avec certitude. Et c'est pour cette raison que cette nouvelle thérapeutique nous paraît particulièrement délicate à manier, ses résultats sont, de ce fait, souvent aléatoires.

TRAITEMENT DES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

Les observations que nous avons publiées et celles qui l'ont été dans les bulletins de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, puis les éléments de pronostic que nous en avons tirés, prouvent que si *l'antagonisme barbituriques-strychnine* peut rendre de grands services en thérapeutique humaine, il peut aussi amener des accidents dangereux, et *son inconstance fait que le traitement classique reste à la base du traitement des intoxications barbituriques*. Nous allons l'étudier tout d'abord.

Le traitement classique comme le traitement moderne agit avec d'autant plus d'efficacité qu'il a débuté plus près de l'ingestion de l'hypnotique. La marche à suivre de ce traitement classique a été fort bien définie par M. Tardieu en 1928.

C'est d'abord le lavage d'estomac qui, s'il est fait très précocement, peut ramener des comprimés de toxique. A défaut du lavage d'estomac on peut faire une injection d'apomorphine, les doses variant de 5 mm. à 1 cgr. C'est un vomitif à action bulbaire qui peut provoquer en même temps l'irrégularité du

pouls et une accélération respiratoire : il est donc susceptible de provoquer quelques accidents.

Puis dans une intoxication particulièrement grave une saignée abondante allant de 5 à 600 gr. peut amener rapidement une amélioration notable. Aussitôt après cette saignée on administrera une grande quantité de sérum physiologique soit par voie sous-cutanée, soit par voie rectale ; même si la saignée n'est pas pratiquée on hydratera beaucoup ces malades soit avec du sérum salé, soit avec du sérum sucré.

On soutiendra le cœur par tous les toniques usuels. Cependant ceux qui paraissent agir le plus efficacement dans ce cas sont : l'huile camphrée et la spartéine, qu'on donnera à doses assez fortes.

Comme il est fréquent d'observer de l'oligurie, on prescrira des diurétiques et même on sondera la vessie en cas de rétention.

On luttera contre les complications pulmonaires, si souvent à craindre, en mettant le malade dans une position assise et en le réchauffant.

Enfin signalons pour mémoire le traitement par M. Ortner de Vienne en 1923 qui consiste à faire des ponctions lombaires, suivies d'injections rachidiennes de liquide albumineux.

Tel est le traitement classique de l'intoxication barbiturique qui fut employé jusqu'ici. Dans les intoxications légères il est toujours efficace et *reste le traitement de choix pour ces cas bénins*. Dans les intoxications graves il a à son actif des réussites et des échecs, et nous croyons qu'il sera toujours utile de l'associer

au traitement strychnique dont nous allons parler maintenant.

Ce fut l'année dernière, après que M. Ide eut fait connaître les expériences des américains Kempf, Mc Callum et Zerfas, puis celles de Haggard et Greenberg, et qu'il en eut tiré l'application à la thérapeutique humaine, que l'on a fait le traitement systématique des intoxications barbituriques par la strychnine.

Nous avons vu dans un chapitre précédent, la marche à suivre que M. Ide a indiquée d'après les expériences des américains.

Il en préconise l'usage de la façon suivante : injecter 1 cgr. de strychnine intraveineux toutes les heures en surveillant étroitement le malade de façon à arrêter le médicament dès le premier signe d'intolérance strychnique. M. Ide conseille même dans les cas graves, si 1 cgr. a été bien supporté, de faire 2 et 3 cgr. s'il le faut ; car, dit-il, « on ne risque vraiment rien » ; et de cette façon les malades « doivent dès la première piqûre commencer à sortir du coma ».

Tous les traitements par la strychnine, depuis l'article de M. Ide, furent faits suivant la marche indiquée par lui. Or comme nous l'avons vu d'après les nombreuses observations publiées depuis ce jour les résultats furent des plus aléatoires. Certains auteurs ont prétendu que la dose suffisante de strychnine n'était pas administrée à temps, et M. Harvier souligne le fait à la suite de la publication de l'observation de Mme Bertrand-Fontaine qui rapportait un résultat heureux, et de trois observations rapportées

par lui qui furent trois échecs. Il dit alors que ce serait *non pas 1, 2, 3 cgr. qu'il faudrait faire d'emblée, mais 8 cgr.* ; et l'on comprend, comme il le souligne d'ailleurs, que les médecins aient quelque hésitation à faire des doses aussi fortes.

Cette remarque est des plus justifiée et il n'est pas niable que, dans une grave intoxication, l'injection d'emblée de la dose suffisante d'un antagoniste serait infiniment préférable au tâtonnement que l'on est obligé de faire pour arriver petit à petit à cette dose. On perd ainsi un temps précieux qui pourrait être des plus profitables au malade.

Mais nous avons vu au cours de cette étude que les conditions dans lesquelles on voyait le malade rendaient impossible une telle façon d'agir.

Nous avons vu en effet que les deux conditions essentielles qui devraient guider le traitement strychnique sont : la précocité, et le rapport de la quantité de strychnine injectée avec la qualité et la quantité du barbiturique ingéré ; malheureusement dans la pratique ces 2 facteurs manquent presque toujours, on conçoit le danger de faire d'emblée 8 cgr. de strychnine dans un coma même très profond, car ce coma peut être provoqué par une dose relativement faible d'hypnotique si le sujet y est particulièrement sensible, et c'est précisément dans ce cas que l'on pourrait voir éclore des signes d'intolérance strychnique. C'est pourquoi ce *traitement strychnique*, sur qui au début on avait fondé de grandes espérances, doit être pratiqué avec la plus grande réserve et la plus grande prudence. Ce sera

donc un traitement continu, de longue haleine et *étroitement surveillé* tant au point de vue des accidents barbituriques que des accidents strychniques, que le traitement strychnique.

En résumé : les conditions actuelles dans lesquelles on est appelé à faire le traitement strychnique, ne permettent pas de l'appliquer avec le maximum d'efficacité pour le malade, c'est pourquoi les résultats obtenus vont du miracle à la nullité.

Justement à cause de l'inconstance de ces résultats et du danger qu'il y a à manier ce produit, on a cherché d'autres médicaments qui ne paraissent peut-être pas avoir une action aussi puissante que la strychnine, mais qui sont beaucoup plus maniabiles ; et le fait important est d'avoir sous la main un médicament qui pourra lutter énergiquement contre l'accident fortuit du coma. C'est pourquoi certains auteurs ont préconisé l'emploi de la coramine qui s'est montrée très active tant au point de vue cardiaque que respiratoire ; et son action nous semble d'autant plus intéressante qu'elle est avant tout bulbaire. Nous avons donc un médicament qui comme toni-cardiaque préviendra un collapsus ou une défaillance cardiaque. Mais du fait que son action s'exerce sur le bulbe, elle agira favorablement sur les troubles respiratoires ; et l'on conçoit le service qu'elle rendra au cours d'une intoxication par des dépresseurs de ces mêmes centres, c'est probablement pour cela que certains auteurs ont dit qu'elle avait une action spéciale au cours des intoxications barbituriques. Et

nous rappellerons ici les heureux résultats obtenus en Allemagne par Von Hans Henrich qui employa la coramine dans les intoxications par hypnotiques. Il insiste d'ailleurs sur le rôle stimulant de la coramine au niveau du centre respiratoire, et l'on sait combien il est sensible aux toxiques dérivés de l'acide barbiturique, l'asphyxie étant l'accident le plus à craindre au cours d'une intoxication grave par ces produits.

Comme conclusion de ce traitement des intoxications barbituriques nous dirons que le *traitement classique ne doit pas être abandonné*, et que le *traitement moderne doit être pratiqué, certes, mais avec une extrême prudence* jusqu'à une mise au point qui donne toutes chances de réussite. Nous avons vu au cours de notre travail quelles sont les principales règles qui doivent régir ce traitement, mais elles sont encore loin de faire de ce traitement une arme sûre contre les intoxication barbituriques.

Soyons donc éclectiques, nous ferons bénéficier le malade du traitement classique qui demeure toujours une arme puissante contre l'accident fortuit du coma. C'est pourquoi nous pensons que dans une intoxication légère il sera amplement suffisant pour aider le malade à se sauver. Dans les intoxications graves, outre certains éléments du traitement classique, on doit instituer le traitement moderne avec la réserve qu'il doit être fait sous l'étroite surveillance du médecin, et pour donner le maximum de chance au malade on associera la strychnine et la coramine qui semblent se compléter.

CONCLUSIONS

I. — Les propriétés thérapeutiques de la strychnine sont connues depuis longtemps.

La multiplicité des dérivés barbituriques, la facilité avec laquelle on peut se les procurer expliquent la grande fréquence de ces intoxications.

Expérimentalement Haggard et Greenberg ont montré l'antagonisme strychnine-barbituriques ; Ide en a généralisé l'emploi en clinique. Pour établir les bases rationnelles de ce traitement nous avons repris un certain nombre de points.

II. — Les propriétés pharmaco-dynamiques des barbituriques montrent qu'il existe une véritable échelle croissante des hypnotiques, dans lesquels il faut opposer les dérivés barbituriques disubstitués non saturés, et les dérivés barbituriques disubstitués saturés.

La répartition des dérivés barbituriques dans l'organisme se fait dans deux zones d'élection : le sang, le système nerveux. Le foie semble par contre les retenir très mal. En outre l'élimination des barbituriques n'est pas modifiée par la diurèse, ni par des injections de strychnine.

III. — Les propriétés pharmaco-dynamiques de la strychnine sont aujourd'hui bien connues. Il faut retenir surtout :

son action élective sur le système nerveux et particulièrement sur les centres gris bulbo-médullaires ;

elle s'élimine de l'organisme sans avoir subi de transformation ;

le foie réalise une véritable barrière de protection contre l'arrivée d'une dose massive de ce poison.

IV. — Les symptômes du barbiturisme chronique et aigu sont aujourd'hui bien connues. Il faut insister pour le barbiturisme chronique sur l'importance des troubles mentaux, la fréquence des accidents cutanés, les phénomènes d'accoutumance.

Pour le barbiturisme aigu, il faut insister sur l'importance de la température, des accidents cutanés et viscéraux ; la fréquence des infections surtout pulmonaires qui surviennent chez des sujets en état de moindre résistance.

V. — Il n'existe pas entre les dérivés barbituriques et la strychnine un véritable antidotisme ; on s'expliquerait mal les réussites du traitement strychnique dans certains cas, les échecs complets dans d'autres. C'est au contraire un phénomène d'antagonisme qui oppose barbituriques et strychnine. Ce pouvoir antagoniste varie selon une foule de facteurs : quantité de

toxique ingéré, nature du produit employé, temps écoulé entre l'absorption de l'hypnotique et le début du traitement, sensibilité particulière du malade aux toxiques, rôle du terrain et particulièrement état antérieur du foie.

VI. — Les éléments de pronostic des intoxications barbituriques sont fonction :

- a) de la dose du toxique ingéré ;
- b) de la nature du toxique ;
- c) du terrain, âge du malade, état de son foie et de ses reins, toxicomane ;
- d) de la température qui, croissante et demeurant en plateau, indique une intoxication grave ;
- e) du temps qui s'est écoulé avant le début du traitement.

VII. — Au traitement classique de l'intoxication barbiturique il convient d'ajouter les traitements modernes : 1^o traitement par la strychnine dont les bases physio-pathologiques ont permis d'établir des règles générales ; ce traitement doit être précoce, en rapport avec la qualité et la quantité du produit ingéré, continu, prolongé et surtout très surveillé. Il a pu donner des résultats remarquables, néanmoins toute une série de facteurs le rendent aléatoire. On ignore habituellement l'heure à laquelle a été pris le toxique, sa nature, sa quantité, le terrain sur lequel il évolue ; et il est particulièrement difficile sur un malade dans le coma de discriminer au

cours du traitement ce qui revient sûrement à l'intoxication barbiturique ou au traitement strychnique ; 2^o traitement par la coramine qui non seulement lutte efficacement contre la défaillance cardiaque, élément de gravité qui joue un rôle de premier plan, mais elle semble également jouer un rôle tout à fait spécial dans les intoxications barbituriques.

Au total nous croyons qu'une intoxication légère est justiciable du traitement classique : que pour une intoxication grave on doit faire bénéficier le malade du maximum de chance en associant la strychnine et la coramine.

L'ensemble des facteurs, qui réalisent la condition optima par laquelle va fonctionner d'une manière efficace le phénomène d'antagonisme, est extrêmement difficile à obtenir dans la pratique courante, c'est pourquoi nous croyons que longtemps encore on aura à déplorer une évolution fatale dans les intoxications graves par les dérivés de l'acide barbiturique.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.). — Empoisonnements barbituriques (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 25 avril 1929, p. 277).
- ACHARD, MOUZON et BLOCH. — Empoisonnements barbituriques (*Bull. Acad. de Méd.*, n° 26, 30 juin 1925, p. 732).
- ALTMANN (S.). — Therapeutic value of large doses of coramine in veronal poisoning (*Med. Klin.*, 28 : 1498, oct. 21, 1932).
- BABINGTON (S. H.). — Phenobarbital; rash and other toxic effects report of cases (*California and West. Med.*, 32, 114, Feb. 1930).
- BARBOUR (H. G.) and TAYLOR (W. F.). — Influence of magnesium chlorid upon narcotic and toxic effects of sodium barbital (*J. Pharm. et Exper. Thérap.*, 42 : 321-331, July 1931).
- BARILARI et MARGULIS. — Tentative de suicide par somnifère (*La Prensa Med. Argentina*, XVIII, n° 26, 20 février 1932).
- BIANCALANI (G.). — Sulla separazione degli ipnotici barbiturici dall'urina. Contributo allo diagnosi clinica del barbiturismo (*Diag. e Tecn. di Lab.* 2 ; 19, 23, Jan. 25, 1931).

- Séparation of barbituric hypnotics from urine, clinical diagnosis of poisoning (*Diag. e Tecn. di Lab.*, 25 janvier 1931, p. 19-23).
- BELIARD (M.), LEBOURG (L.) et BORNET (G.). — Considérations sur deux cas d'intoxication barbiturique (*Science Méd. Prat.* Nouv. série, n° 6, 15 mars 1933, p. 226).
- BERNARD (E.) et LEROUX-ROBERT. — Intoxication mortelle par le gardénal. Traitement strychnique intensif (38 cgr.) appliqué trop tardivement et sans doute trop lentement (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, le 24 nov. 1933).
- BERTRAND-FONTAINE (M^{me}) et CLAAS (A.). — Intoxication par une dose massive de véronal. Traitement strychnique intensif. Guérison. Discussion : MM. Flandin, Pagniez et Duvoir (*Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, le 27 oct. 1933).
- BRULÉ (M.). — Intoxication par le gardénal traitée par les hautes doses de strychnine (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} déc. 1933).
- BUSQUET. — Intoxication barbiturique (*Soc. de Thérap.*, 9 nov. 1927).
- BUSSARD et CARRETTE (P.). — Les érythèmes toxiques au cours des états psychiatriques (*Ann. méd. psychol.* (Pt. 2), 9 p., 344-348, oct. 1932).
- BUZZO (A.) et CARRATALA (R. E.). — Las intoxicaciones por compuestos barbituricos (*Rev. Asoc. Med. argent.*, 45 : 292-299, May 1932 ; *Semana Med.*, 1 : 1940-1943, June 30, 1932).
- CAUSSADE, TARDIEU et LEJARS. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés et muqueux du barbiturisme (*Soc. Méd. des Hôp.*,

27 novembre 1925, p. 148; *Presse médicale*, 2 décembre 1925).

CHAVANY et VANNIER. — Accidents consécutifs à l'administration de certains sédatifs nervins. Toxidermie barbiturique à type d'érythème scarlatiniforme infiltré. (*Prog. méd.*, 12 oct. 1929).

CONNELY. — Chronic Barbitol poisoning (*New-Orléans Med. and Surg. Journ.*, oct. 1927, n° 4, p. 235).

COSTE (F.) et BOLGERT (M.). — Ulcérations dues aux barbituriques (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20, 19 juin 1933, séances du 9 juin 1933).

CRETEUR. — A propos des empoisonnements par le Véronal et autres dérivés de la série barbiturique (*Arch. Méd. Belges*, 84 : 735-736, nov. 1931).

DEREUX. — Erythème du neuvième jour dû au rutonal (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Séance du 8 juin 1928).

DESESQUELLES. — Nouveau cas d'intoxication barbiturique mortelle (*Soc. de Thérap.*, 14 mars 1928).

DREYFUS (G.). — La fièvre barbiturique (*L'Hôpital*, janvier 1928, p. 50).

ESCHBACH. — Intoxication par le gardénal, guérison par des injections de strychnine à hautes doses (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 oct. 1933).

FITCH and TATUM (A. L.). — Duration of action of barbituric acid hypnotics, as basis of classification (*J. Pharmacol. et exper. Thérap.*, 44 : 325-335, March 1932).

FLANDIN (Ch.) et BERNARD (J.). — Intoxication barbiturique mortelle malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en soixante-sept heures. Essai de

traitement par les inhalations de carbogène
(*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*,
8 déc. 1933).

— Note sur la posologie de la strychnine chez les
alcooliques (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de*
Paris, 8 déc. 1933).

FLANDIN (Ch.), JOLY (Fr.) et CARLOTTI. — La signification
pronostique de la fièvre et des réactions leucocy-
taires dans les intoxications barbituriques (*Bull.*
Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., séance du 17 nov.
1933).

GOWER (W. E.) and TATUM (A. L.). — Diuresis and indivi-
dual tolerance in experimental barbital poi-
soning (*Journ. Pharmacol. et Exper. Thérap.*, déc.
1929, p. 481).

HAGGARD-GREENBERG. — Antidotes For Strychnine Poi-
soning (*Journ. of Am. Med. Assoc.*, 2 avril 1932).

HARRISON (S.), MARTLAND. — Occupational poisoning in
manufacture of luminous watch dials (*The Journ.*
of the Amer. Med. Assoc., n° 6, February 9, 1929,
p. 466).

HARVIER (P.) et ANTONELLI (J.). — Note sur le traitement
par la strychnine des intoxications barbituriques
(Discussion : M^{me} Bertrand-Fontaine) (*Bull. et*
Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 27 oct. 1933).

HASUZAWA (T.). — Pathology of central nervous system in
experimental dial poisoning (*Nagasaki Igakkai*
Zasshi, 10 : 1002-1004, July 25, 1932).

HEISE (W.). — Verlauf einer Curralvergiftung (*Munch.*
Med. Woch., 77 : 1889, oct. 31. 1930).

HEUYER et LE GUILLANT. — Le barbiturisme chronique
(*Soc. de Médecine légale*, 13 mai 1929).

- HYPHER (N. C.). — Case of somnifaine poisoning (*Brit. M. J.*, 2 : 518, Sept. 27, 1930).
- IDE. — Antidotisme gardénal-strychnine (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} juin 1933).
- INÈZE (G.). — Case of death due to medical poisoning (*Orvosi Hetil*, 74 : 820-822, Aug. 16, 1930).
- JACQUET (P.). — La fièvre barbiturique (*Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris*, 1^{er} déc. 1933).
- JANKOVICH (L.). — Microscopic changes of central nervous system after phenobarbital poisoning (*Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 84 : 15-38, oct. 1932).
- JOHNSON (C. A.), LUCKHART et LIDTHILL. — Control of poisoning of barbital by-diuresis, preliminary report (*J. A. M. A.*, 23 août 1930, p. 576).
- KAPLAN (B.). — Case of veronal poisoning (*J. M. A. South-Africa*, 4 : 292, May 24, 1930).
- KEMPF, CALLUM (Mac) et ZERFAS. — *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 25 février 1933.
- KOHN. — Action de la thyroxine dans les intoxications par les hypnotiques (*Klin. Woch.*, n° 26, 25 juin 1932 ; *Presse médicale*, n° 61, 30 juillet 1932).
- KOHN-ABREST, CAPUS (L.), DESOILLE (H.) et VILLARD (M^{lle} H.). — Deux nouveaux cas d'intoxication massive par les dérivés barbituriques avec formation de dérivés cyanhydriques dans le sang (*Soc. Méd. des Hôp.*, 14 février 1930).
- LABORDE (E.) et DUQUÉNOIS (P.). — Un nouveau cas d'empoisonnement mortel par le véronal (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 16 : 479-483, 1^{er} déc. 1932).
- LAIGNEL-LAVASTINE et BIDOU (Stéphane). — Intoxication par le Dial. Traitement strychnine. Guérison

(*Bull. Méd. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 décembre 1933).

LAEDERICH (L.) et BERNARD-PICHON (M^{me} J.). — Dermite bullo-ulcéreuse et polynévrite par intoxication barbiturique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 nov. 1933).

LANCASTER (A. H.). — Luminal. Phenobarbital dermatitis with case reports (*South. M. J.*, 25 : 1142-1145, nov. 1932).

LANGELUDDEKE (A.). — Psychosis from excessive use of cyclobarbital (*Deutsche med. Woch.*, 58 : 83-1814, May 20, 1932).

LA TERZA. — Contribuição clinica para o estudo da intoxicação pelo luminal e sua therapeutica (*Gaz. Clin.*, 30 : 2-5, janv. 1932).

LAUNOY (L.) et COUTIÈRE (J.). — Etalonnage de la toxicité de quelques hypnotiques de la série barbiturique (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 16 juin 1931).

LE GUILLANT (Louis). — La toxicomanie barbiturique (*Thèse de Paris*, 1930).

LESCHKE (E.). — Dial. Vergiftungen (*Med. Klin.*, 29 : 59-61, Jan. 6, 1933).

LESHURE (John). — Barbitals as a preventive of cocaine toxicosis (*J. Am. M. Ass.*, 15 janv. 1927).

LHERMITTE (J.) et PARTURIER (M.). — Sur un cas d'intoxication par la cyclohexényléthyl malonylurée (tétrahydro-gardénal phanodorme). Localisation du toxique sur l'appareil mésodien-céphalique (*Rev. Neurol.*, 2 : 570-573, nov. 1930).

LEVENT. — Les accidents du barbiturisme (*Gaz. des Hôp.*, 14 avril 1926).

- LEVENT (R.). — Accidents du barbiturisme (véronalisme) (*Bull. gén. de thérap.*, 1926, p. 234).
- LICKINT (F.). — Ein Fall von Dialvergiftung (*Deutsch. Med. Woch.*, 56 : 2001-2002, Nov. 21, 1930).
- MAILLARD (G.) et THOMAZI (P.). — Douleurs provoquées par certains dérivés barbituriques au cours du traitement de l'épilepsie (*Presse méd.*, 39 : 851-852, June 10, 1931).
- MALONEY (A. H.), FITCH (R. H.) et TATUM (A. L.). — Picrotoxin as antidote in acute poisoning by shorter acting barbiturates (*J. Pharmacol. et Exper. Thérap.*, 41 : 465-482, April 1931).
- PAGET (P.), DAVID et DESODT. — Recherches sur l'identification et l'élimination des composés barbituriques (*J. des Sc. Méd. de Lille*, n° 3, 15 janv. 1933 ; *Soc. Méd. et Anatomo-Clin. de Lille*, séance du 6 déc. 1932).
- PAGET (Marcel), DAVID (Paul), DESODT (Ch.). — Recherches sur l'identification et l'élimination des composés barbituriques (*Journ. des Sc. Méd. de Lille*, n° 50, 11 déc. 1932).
- PAGET, DESODT et LESAGE. — Sur la transformation « post-mortem » des barbituriques (*Journ. des Sc. Méd. de Lille*, n° 3, 15 janv. 1933).
- PARAF (J.) et BERNARD (J.). — Intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*).
- PARAF (J.), DELAY (J.) et MACREZ (C.). — Les accidents du traitement strychnique et de l'intoxication barbiturique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} déc. 1933).

- PEARSON (R. W. L.) and PEMBERTON (H. S.). — Extreme instance of toxic effects of luminal (*Lancet*, I : 635-636, March 21, 1931).
- PETRI (E.). — Pathologic anatomy of brain in acute veronal poisoning (*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 284 : 84-91, 1932).
- RABAL GARCIA (F.). — Intoxicacion masiva por los hipnoticos derivados del acido barbiturico con formacion de derivados cianhidricos (*Clin. y Lab.*, 19 : 99-115, Feb. 1932).
- RAMOND (L.), DELAY (J.). — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* du 1^{er} déc. 1933).
- REGGIANI. — Poisoning with barbituric and derivates (*Giorn. di clin. Med.*, 31 déc. 1927, p. 768).
- SAINTON (P.). — Légères ulcérations sacrées au cours d'une intoxication par un composé barbiturique pris à dose minime (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 juin 1933).
- SANDERSON (G. H.). — Treatment of barbital poisoning with glucose (*California and West. Med.*, 33 : 887, Dec. 1930).
- SCHOU (H. I.). — Phenobarbital preparations as means of suicide (*Ugesk. f. Laeger*, 94, May 12, 1932).
- SEBESTYEN (G.). — Case of acute intoxication by phenobarbital cured after 8 days (*Bucuresti Med.*, 4 : 104-105, 1932).
- SÉDILLOT. — Intoxication par la phényléthylmalonylurée (*Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris*, n° 5, 12 mars 1926).
- STALBERG et DAVIDSON. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, juillet 1933.

STEINMEYER (T.). — Beitrag zum neurologischen Befund nach Luminal-vergiftung (*Munchen. Med. Woch.*, 78 : 143-144, Jan. 23, 1931).

STRZYŻOWSKI. — Considérations toxicologiques sur la constatation du barbital dans les viscères humains (*Schweiz. Med. Woch.*, n° 8, 20 février 1932, an. LXII, p. 186).

TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal, barbiturisme (*Thèse de Paris*, 1924).

— Différents types chimiques du barbiturisme (*Soc. de Thérap.*, 14 déc. 1927).

— Deux nouveaux cas mortels d'intoxication barbiturique (*Soc. de Thérap.*, 14 mars 1928).

TARDIEU et BLONDEL. — Accidents du barbiturisme (*Rev. de Méd.*, 1925, n° 4).

TARDIEU et BLONDEL (A.). — Les exanthèmes au cours de l'intoxication par le véronal (*Rev. de méd.*, 1925, n° 4).

— Traitement de la prophylaxie du véronalisme (*Journal des Praticiens*, 17 janv. 1925).

— Les accidents du barbiturisme (*Gazette des Hôp.*, 14 avril 1926).

TARDIEU et CARTEAUD. — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme (*Journ. méd. fr.*, t. XVII, n° 11, nov. 1928).

TRELLES (J. C.) et LAGACHE (D.). — Intoxication barbiturique récidivante s'accompagnant d'hallucino-pédonculaire (*Ann. Méd. Psychol.* (Pt. 1), 90 : 565-572, May 1932).

TRÉMOLIÈRES et TARDIEU. — Contribution à l'étude toxicologique et pathogénique du barbiturisme.

Rôle capital du foie. (*Bull. Soc. de Thérap.*, 8 juin 1927).

— Rôle du foie dans le barbiturisme (*Bull. méd.*, n° 40, 1^{er} oct. 1927).

TRENEL. — Sur un nouveau cas de mal mortel au cours du traitement par le gardénal (*Annales médico-psychologiques*, n° 3, oct. 1924).

TREVISANELLO (G.). — Duplice avvelenamento mortal da véronal (a Scopo suicida) (*Gazz. internaz. méd. chir.*, 40 : 458-461, July 30, 1932).

VALDIGUIE. — Les barbituriques et le barbiturisme (*Bull. de la Soc. Pharm. Sud-ouest et Centre*, févr.-mars 1927).

VILLARET (M.), BITH (H.) et DESOILLE (H.). — Ulcérations cutanées dues aux barbituriques (*Paris médical*, 2 : 340-344, oct. 29, 1932).

WALCKER (H. M.). — Barbitol, Its uses and misuses (*U. S. Nav. M. Bull.*, 28 : 327-335, April 1930).

WEISSENBACH et GILBERT-DREYFUS. — Fièvre barbiturique (*Année méd. Prat.*, 1928, p. 64).

ZUNZ. — *Traité de Pharmacodynamie.*

689. — Imp. de la Faculté de Médecine Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 4-34
